

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ISENTRESS 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg raltegraviiri (kaaliumsoolana).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks tablett sisaldab 26,06 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roosa ovaalne tablett, mille ühel küljel on märgistus „227“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ISENTRESS kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega on näidustatud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks (vt lõigud 4.2, 4.4, 5.1 ja 5.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega arst.

Annustamine

ISENTRESS'i tuleb kasutada kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste raviviisidega (*anti-retroviral therapies*, ART) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Täiskasvanud

Soovitav annus on 400 mg (üks tablett) kaks korda ööpäevas.

Lapsed

Soovitav annus lastele kehakaaluga vähemalt 25 kg on 400 mg (üks tablett) kaks korda ööpäevas. Kui laps ei ole võimeline tabletti neelama, tuleks kaaluda närimistableti kasutamist.

Lisaks on saadaval teised ravimvormid ja tugevused:

ISENTRESS on saadaval ka närimistabletina ja suukaudse suspensiooni graanulitena. Lisateabe saamiseks annustamise kohta vt närimistableti ja suukaudse suspensiooni graanulite ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Raltegraviiri ohutus ja efektiivsus enneaegsetel (gestatsioonivanusega < 37 nädalat) ja madala sünnikaaluga (< 2000 g) vastsündinutel ei ole tõestatud. Selle vanuserühma kohta puuduvad andmed ja annustamissoovitusi ei saa anda.

Närimistablettide maksimumannus on 300 mg kaks korda ööpäevas. Kuna ravimvormide farmakokineetilised profiilid on erinevad, siis ei tohi 400 mg tablette ega 600 mg tablette asendada närimistablettide ega suukaudse suspensiooni graanulitega (vt lõik 5.2). Närimistablette ja suukaudse

suspensiooni graanuleid ei ole uuritud HIV-nakkusega noorukitel (vanuses 12...18 aastat) ega täiskasvanutel.

Täiskasvanutele ja lastele (kehakaaluga vähemalt 40 kg) on ISENTRESS saadaval ka 600 mg tablettidena, mida manustatakse 1200 mg (kaks 600 mg tabletti) ühekordse ööpäevase annusena varem ravi mittesaanud patsientidele või patsientidele, kes on viroloogiliselt supresseeritud ISENTRESS'i algse raviskeemiga 400 mg kaks korda ööpäevas. Raviskeemis 1200 mg üks kord ööpäevas ei tohi kasutada 400 mg tabletti. Lisainfo saamiseks annustamise kohta lugege 600 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

Eakad

Raltegraviiri kasutamise kohta eakatel on andmeid piiratult (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb ISENTRESS'i kasutada neil ettevaatusega.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Raltegraviiri ohutus ja efektiivsus raske kaasuva maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud. Seetõttu tuleb ISENTRESS'i kasutamisel raske maksakahjustusega patsientidel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4. ja 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne.

ISENTRESS'i 400 mg tablette võib manustada koos toiduga või ilma.

Tablette ei tohi närida, purustada ega poolitada oodatavate muutuste tõttu farmakokineetilises profiilis.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine teave

Patsiente tuleb teavitada sellest, et retroviirusvastane ravi ei ravi HIV-infektsioonist terveks, samuti ei ole tõestatud, et see hoiaks ära HIV ülekandumise teistele vere kaudu.

Raltegraviiril on suhteliselt madal resistentsuse geneetiline barjäär. Seega, kui võimalik, tuleb raltegraviiri manustada koos kahe teise ART-iga, vähendamaks viirusvastase ravi ebaõnnestumise ja resistentsuse väljakujunemise ohtu (vt lõik 5.1).

Varem ravi mittesaanud patsientidel on kliiniliste uuringute andmed raltegraviiri kohta piirdunud kasutamisega kombinatsioonis kahe nukleotiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoriga (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) (emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga).

Depressioon

Teatud on depressioonist, sealhulgas suitsidaalsest mõtlemisest ja käitumisest; eriti patsientidel, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatiline haigus. Patsientidega, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatiline haigus, tuleb olla ettevaatlik.

Maksakahjustus

Raltegraviiri ohutus ja efektiivsus raske kaasuva maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud. Seetõttu tuleb raltegraviiri kasutamisel raske maksakahjustusega patsientidel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2. ja 5.2).

Olemasoleva maksahaiguse, sealhulgas kroonilise hepatiidiga patsientidel esineb kombineeritud retroviirusvastase ravi ajal sagedamini maksatalitluse häireid, mida tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel esineb maksahaiguse ägenemise nähte, peab kaaluma ravi katkestamist või lõpetamist.

Kombineeritud retroviirusvastast ravi saavatel kroonilise B- või C--hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi peetakse mitmeteguriliseks haiguseks (selle teket soodustavad näiteks kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon, suurem kehamassiindeks), on just kaugelarenenud HIV nakkusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saavate patsientide korral täheldatud osteonekroosi juhte. Patsiente tuleb nõustada pöörduma arsti poole, kui neil esineb liigese valulikkust ja valu, liigesejäikust või liikumise piiratust.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jiroveci* (varem tuntud kui *Pneumocystis carinii*) pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedä mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Antatsiidid

Raltegraviiri manustamine koos alumiiniumi ja magneesiumi sisaldavate antatsiididega vähendas raltegraviiri plasmakontsentratsiooni. Raltegraviiri manustamine koos alumiiniumi ja/või magneesiumi sisaldavate antatsiididega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Rifampitsiin

Raltegraviiri manustamisel koos tugevatoimeliste uridiini difosfaatglükuronosüültransferaasi (UGT) 1A1 indutseerijatega (näiteks rifampitsiin) tuleb olla ettevaatlik. Rifampitsiin vähendab raltegraviiri plasmakontsentratsiooni, selle mõju raltegraviiri efektiivsusele ei ole teada. Siiski, kui rifampitsiiniga koosmanustamist ei ole võimalik välistada, võib kaaluda täiskasvanutel raltegraviiri annuse kahekordistamist. Puuduvad andmed soovitude andmiseks raltegraviiri manustamiseks koos rifampitsiiniga patsientidel vanuses alla 18 eluaasta (vt lõik 4.5).

Müopaatia ja rabdomüolüüs

On teatatud müopaatia ja rabdomüolüüsi esinemisest. Manustage ettevaatusega patsientidele, kellel on varem olnud müopaatiaid ja rabdomüolüüsi või kellel on vastavaid riskitegureid, sh teised ravimid, mis võivad teadaolevalt neid haigusi põhjustada (vt lõik 4.8).

Rasked naha- ja ülitundlikkusreaktsioonid

Patsientidel, kes on võtnud enamikel juhtudel raltegraviiri koos teiste ravimpreparaatidega, mida on seostatud nende reaktsioonidega, on teatatud rasketest, potentsiaalselt eluohtlikest ja surmaga lõppenud nahareaktsioonidest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist. Teatatud on ka ülitundlikkusreaktsioonidest, millele olid iseloomulikud lööve, süsteemsed sümptomid ja mõnikord organite funktsiooni kahjustus, sh maksapuudulikkus. Lõpetage raltegraviiri ja teiste selliseid reaktsioone põhjustada võivate ravimite võtmine otsekohe, kui tekivad raskete naha- ja ülitundlikkusreaktsioonide nähud ja sümptomid (sealhulgas, kuid mitte ainult, tugev lööve või lööve koos palavikuga, üldine halb enesetunne, väsimus, lihase- või liigesevalu, villid, suukahjustused, konjunktiviit, näoturse, hepatiit, eosinofiilia, angioödeem). Tuleb jälgida patsiendi kliinilist seisundit, sh maksa aminotransferaase, ning alustada sobivat ravi. Kui pärast tugeva lööbe tekkimist raltegraviir-ravi või muude selliste ravimite manustamise lõpetamisega viivitada, võib reaktsioon muutuda eluohtlikuks.

Lööve

Löövet esines sagedamini varem ravi saanud patsientidel, kes said raltegraviiri ja darunaviiri sisaldavaid raviskeeme, võrreldes patsientidega, kes said raltegraviiri ilma darunaviirita või darunaviiri ilma raltegraviirita (vt lõik 4.8).

Laktoos

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro uuringud näitavad, et raltegraviir ei ole tsütokroom P450 (CYP) ensüümide substraat ning ei inhibeerigi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või CYP3A, ei inhibeerigi UDP glükuronosüültransferaase (UGT-d) 1A1 ja 2B7, ei indutseeri CYP3A4 ja ei inhibeerigi P-glükoproteiini poolt vahendatud transporti. Nende andmete põhjal ei tohiks raltegraviir muuta ravimite farmakokineetikat, mis on nende ensüümide või P-glükoproteiini substraadid.

In vitro ja *in vivo* uuringute alusel elimineerub raltegraviir peamiselt UGT1A1 vahendusel toimuva glükuronisatsiooni teel.

Raltegraviiri farmakokineetikas täheldati märkimisväärset inimestevahelist ja individuaalset varieeruvust.

Raltegraviiri toime teiste ravimite farmakokineetikale

Koostoimeuuringutes ei olnud raltegraviiril kliiniliselt olulist toimet etraviriini, maraviroki, tenofoviirdisoproksiilfumaraati, hormonaalsete kontratseptiivide, metadooni, midasolaami või botsepreviiri farmakokineetikale.

Mõnedes uuringutes põhjustas raltegraviiri manustamine koos darunaviiriga darunaviiri plasmakontsentratsiooni mõõduka vähenemise; sellise mõju mehhanism on teadmata. Siiski ei paista raltegraviiri mõju darunaviiri plasmakontsentratsioonile olema kliiniliselt oluline.

Teiste ravimite toime raltegraviiri farmakokineetikale

Arvestades, et raltegraviir metaboliseeritakse peamiselt läbi UGT1A, tuleb raltegraviiri manustamisel koos ravimitega, mis on tugevad UGT1A1 indutseerijad (nt rifampitsiin), olla ettevaatlik. Rifampitsiin vähendab raltegraviiri plasmakontsentratsiooni, selle mõju raltegraviiri efektiivsusele ei ole teada. Siiski, kui rifampitsiiniga koosmanustamist ei ole võimalik välistada, võib kaaluda täiskasvanutel raltegraviiri annuse kahekordistamist. Puuduvad andmed soovitude andmiseks raltegraviiri manustamiseks koos rifampitsiiniga patsientidel vanuses alla 18 eluaasta (vt lõik 4.4). Teiste ravimeid metaboliseerivate ensüümide tugevate indutseerijate, näiteks fenütoiini ja fenobarbitaali mõju UGT1A1-le ei ole teada. Nõrgema toimega indutseerijaid (nt efavirens, nevirapiin, etraviriin, rifabutiin, glükokortikoidid, naistepunaürt, pioglitason) võib kasutada raltegraviiri soovitatava annusega.

Raltegraviiri manustamisel koos ravimitega, mis on teadaolevalt tugevad UGT1A1 inhibiitorid (nt atasanaviir), võib suurendada raltegraviiri plasmakontsentratsioon. Nõrgema toimega UGT1A1 inhibiitorite (nt indinaviir, sakvinaaviir) toimel võib samuti suurendada raltegraviiri plasmakontsentratsioon, kuid vähemal määral, võrreldes atasanaviiriga. Ka tenofoviirdisoproksiilfumaraat võib suurendada raltegraviiri plasmakontsentratsiooni, kuid selle koostoime tekkemehhanism ei ole teada (vt tabel 1). Kliinilistes uuringutes sai üsna suur osa patsientidest samaaegselt optimeeritud foonravi kas atasanaviiri ja/või tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga, mis mõlemad võivad suurendada raltegraviiri plasmakontsentratsiooni. Atasanaviiri ja/või tenofoviirdisoproksiilfumaraati kasutanud patsientide ohutusprofiil üldiselt ei erinenud nende patsientide omast, kes nimetatud ravimeid ei kasutanud. Seetõttu ei ole vaja raltegraviiri annust muuta.

Raltegraviiri manustamine koos kahevalentseid metallikatioone sisaldavate antatsiididega võib vähendada raltegraviiri imendumist kelaatimise tõttu põhjustades raltegraviirisalduse vähenemist plasmas. Alumiiniumi ja magneesiumi sisaldava antatsiidi võtmine 6 tunni jooksul pärast raltegraviiri manustamist vähendas märgatavalt raltegraviirisaldust plasmas. Seega ei ole raltegraviiri manustamine koos alumiiniumi ja/või magneesiumi sisaldavate antatsiididega soovitatav. Raltegraviiri manustamine koos kaltsiumkarbonaati sisaldava antatsiidiga vähendas raltegraviirisaldust plasmas, kuid seda koostoimet ei peeta kliiniliselt oluliseks. Seega, kui raltegraviiri manustatakse koos kaltsiumkarbonaati sisaldavate antatsiididega, ei ole vaja annust kohandada.

Raltegraviiri manustamine koos muude mao pH-d tõstvate ainetega (nt omeprasool ja famotidiin) võib suurendada imenduva raltegraviiri kogust ja põhjustada raltegraviirisalduse suurenemist plasmas (vt tabel 1). III faasi kliinilistes uuringutes olid ohutusandmed prootonpumba inhibiitoreid või H₂-antagoniste võtnud patsientide alarühmas sarnased nende omadega, kes ei võtnud neid antatsiide. Seetõttu ei ole vaja prootonpumba inhibiitorite või H₂-antagonistide kasutamisel annust kohandada.

Kõik koostoimete uuringud on läbi viidud täiskasvanutel.

Tabel 1
Andmed farmakokineetiliste koostoimete kohta

Ravimid terapeutiliste klasside kaupa	Koostoime (mehhanism, kui on teada)	Soovitused samaaegse kasutamise kohta
RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID		
<i>Proteaasi inhibiitorid (PI)</i>		
Atasnaviir/ritonaviir (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↑ 41% raltegraviiri C _{12h} ↑ 77% raltegraviiri C _{max} ↑ 24% (UGT1A1 inhibeerimine)	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada.
Tipranaviir/ritonaviir (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↓ 24% raltegraviiri C _{12h} ↓ 55% raltegraviiri C _{max} ↓ 18% (UGT1A1 indutseerimine)	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada.
<i>Mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)</i>		
Efavirens (raltegraviir 400 mg ühekordse annusena)	raltegraviiri AUC ↓ 36% raltegraviiri C _{12h} ↓ 21% raltegraviiri C _{max} ↓ 36% (UGT1A1 indutseerimine)	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada.
Etraviriin (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↓ 10% raltegraviiri C _{12h} ↓ 34% raltegraviiri C _{max} ↓ 11% (UGT1A1 indutseerimine) etraviriini AUC ↑ 10% etraviriini C _{12h} ↑ 17% etraviriini C _{max} ↑ 4%	Raltegraviiri või etraviriini annust ei ole vaja kohandada.
<i>Nukleosiidsed/nukleotiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid</i>		
Tenofoviirdisoproksiilfumaraat (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↑ 49% raltegraviiri C _{12h} ↑ 3% raltegraviiri C _{max} ↑ 64% (koostoime mehhanism ei ole teada) tenofoviiri AUC ↓ 10% tenofoviiri C _{24h} ↓ 13% tenofoviiri C _{max} ↓ 23%	Raltegraviiri või tenofoviirdisoproksiilfumaraadi annust ei ole vaja kohandada.
<i>CCR5 inhibiitorid</i>		
Maravirok (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↓ 37% raltegraviiri C _{12h} ↓ 28% raltegraviiri C _{max} ↓ 33% (koostoime mehhanism ei ole teada) maraviroki AUC ↓ 14% maraviroki C _{12h} ↓ 10% maraviroki C _{max} ↓ 21%	Raltegraviiri või maraviroki annust ei ole vaja kohandada.

Ravimid terapeutiliste klasside kaupa	Koostoime (mehhanism, kui on teada)	Soovitused samaaegse kasutamise kohta
C-HEPATIIDIVIIRUSVASTASED AINED		
<i>NS3/4A proteaasi inhibiitorid</i>		
Botsepreviir (raltegraviir 400 mg ühekordse annusena)	raltegraviiri AUC ↑ 4% raltegraviiri C _{12h} ↓ 25% raltegraviiri C _{max} ↑ 11% (koostoime mehhanism ei ole teada)	Raltegraviiri või botsepreviiri annust ei ole vaja kohandada.
MIKROOBIDEVASTASED AINED		
<i>Mükobakteritevastased ained</i>		
Rifampitsiin (raltegraviir 400 mg ühekordse annusena)	raltegraviiri AUC ↓ 40% raltegraviiri C _{12h} ↓ 61% raltegraviiri C _{max} ↓ 38% (UGT1A1 indutseerimine)	Rifampitsiin vähendab raltegraviiri plasmakontsentratsiooni. Kui koosmanustamine rifampitsiiniga on vältimatu, võib kaaluda raltegraviiri annuse kahekordistamist (vt lõik 4.4).
RAHUSTID		
Midasolaam (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	midasolaami AUC ↓ 8% midasolaami C _{max} ↑ 3%	Raltegraviiri või midasolaami annust ei ole vaja kohandada. Antud tulemused näitavad, et raltegraviir ei inhibeeri ega indutseeri CYP3A4, seetõttu ei ole põhjust eeldada, et raltegraviir mõjutaks ravimite, mis on CYP3A4 substraadid, farmakokineetikat.
METALLIKATIOONI SISALDAVAD ANTATSIIDID		
Alumiinium- ja magneesium-hüdroksiidi sisaldav antatsiid (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↓ 49% raltegraviiri C _{12h} ↓ 63% raltegraviiri C _{max} ↓ 44% <u>2 tundi enne raltegraviiri</u> raltegraviiri AUC ↓ 51% raltegraviiri C _{12h} ↓ 56% raltegraviiri C _{max} ↓ 51% <u>2 tundi pärast raltegraviiri</u> raltegraviiri AUC ↓ 30% raltegraviiri C _{12h} ↓ 57% raltegraviiri C _{max} ↓ 24% <u>6 tundi enne raltegraviiri</u> raltegraviiri AUC ↓ 13% raltegraviiri C _{12h} ↓ 50% raltegraviiri C _{max} ↓ 10% <u>6 tundi pärast raltegraviiri</u> raltegraviiri AUC ↓ 11% raltegraviiri C _{12h} ↓ 49% raltegraviiri C _{max} ↓ 10% (metallikatioonide kelaatimine)	Alumiiniumi ja magneesiumi sisaldavad antatsiidid vähendavad raltegraviirisaldust plasmas. Raltegraviiri manustamine koos alumiiniumi ja/või magneesiumi sisaldavate antatsiididega ei ole soovitatav.

Ravimid terapeutiliste klasside kaupa	Koostoime (mehhanism, kui on teada)	Soovitused samaaegse kasutamise kohta
Kaltsiumkarbonaati sisaldav antatsiid (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↓ 55% raltegraviiri C _{12h} ↓ 32% raltegraviiri C _{max} ↓ 52% (metallikatioonide kelaatimine)	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada.
Teised METALLKATIOONID		
Rauasoolad	Oodatav: raltegraviiri AUC ↓ (metallkatioonide kelaatimine)	Samaaegsel manustamisel rauasooladega on oodata raltegraviiri plasmakontsentratsioonide vähenemist; rauasoolade võtmine vähemalt kahe tunni vahega pärast raltegraviiri manustamist võib aidata seda toimet vähendada.
H2-BLOKAATORID JA PROOTONPUMBA INHIBIITORID		
Omeprasool (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↑ 37% raltegraviiri C _{12h} ↑ 24% raltegraviiri C _{max} ↑ 51% (lahustuvus suurenes)	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada.
Famotidiin (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↑ 44% raltegraviiri C _{12h} ↑ 6% raltegraviiri C _{max} ↑ 60% (lahustuvus suurenes)	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada.
HORMONAALSED KONTRATSEPTIIVID		
Etüüülöstradiol Norelgestromiin (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	etüüülöstradioli AUC ↓ 2% etüüülöstradioli C _{max} ↑ 6% norelgestromiini AUC ↑ 14% norelgestromiini C _{max} ↑ 29%	Raltegraviiri ega (östrogeeni ja/või progesterooni sisaldavate) hormonaalsete kontratseptiivide annust ei ole vaja kohandada.
OPIOIDSED ANALGEETIKUMID		
Metadoon (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	metadooni AUC ↔ metadooni C _{max} ↔	Raltegraviiri või metadooni annust ei ole vaja kohandada.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseduse tulemuste prospektiivsed andmed) raltegraviiri ekspositsiooniga 400 mg kaks korda ööpäevas esimese trimestri ajal näitab, et ravim ei põhjusta vääringuid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseduse tulemuste prospektiivsed andmed) raltegraviiri ekspositsiooniga 400 mg kaks korda ööpäevas teise ja/või kolmanda trimestri ajal näitab, et loote-/neonataalse toksilisuse risk ei ole suurenenud.

400 mg raltegraviiri kaks korda ööpäevas saab raseduse ajal kasutada, kui see on kliiniliselt vajalik.

Retroviirusvastaste ravimite rasedusregister

Et jälgida raltegraviiri rasedusaegse tahtmatu kasutamise mõju emale ja lootele, on loodud retroviirusvastaste ravimite rasedusregister. Arste kutsutakse üles registreerima patsiente sellesse registrisse.

Otsustades kasutada retroviirusvastaseid aineid HIV-infektsiooni raviks rasedatel ja seejärel vähendamaks HIV-i vertikaalse ülekandumise riski vastsündinule, tuleb üldise reeglina arvesse võtta nii loomkatsete andmeid kui ka kliinilist kogemust rasedatel, et iseloomustada loote ohutust.

Imetamine

Raltegraviir/metaboliidid erituvad rinnapiima sellisel määral, mis tõenäoliselt mõjutab vastsündinut/imikut. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et raltegraviir/metaboliidid erituvad piima (täpsemalt vt lõik 5.3).

Riski vastsündinule/väikelapsele ei saa välistada.

HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata last rinnaga toita, et vältida HIV-i ülekandumist.

Fertiilsus

Isastel ja emastel rottidel ei täheldatud mõju viljakusele annustega kuni 600 mg/kg/ööpäevas, mis ületas 3-kordselt inimeste plasmakontsentratsiooni soovitatud annuste korral.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõnedel patsientidel on raltegraviiri sisaldava raviskeemi kasutamisel täheldatud pearinglust. Pearinglus võib mõjutada mõnede patsientide autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes manustati 400 mg raltegraviiri kaks korda ööpäevas kombinatsioonis fikseeritud või optimeeritud baasraviskeemidega varem ravi mittesaanud (N=547) ja varem ravi saanud (N=462) täiskasvanutele kuni 96 nädala jooksul. Veel 531 varem ravi mittesaanud täiskasvanule manustati 1200 mg raltegraviiri üks kord ööpäevas koos emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga kuni 96 nädala jooksul. Vt lõik 5.1.

Kõige sagedasemad ravi ajal teatatud kõrvaltoimed olid peavalu, iiveldus ja kõhuvalu. Kõige sagedamini teatatud tõsised kõrvaltoimed olid immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom ja lööve. Kõrvaltoimete tõttu raltegraviiriga ravi katkestamise sagedus oli kliinilistes uuringutes 5% või vähem.

Turuletulekujärgselt oli raltegraviiri annustega 400 mg kaks korda ööpäevas aeg-ajalt teatatud tõsiseks kõrvaltoimeks rabdomüolüüs.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Järgnevalt on organsüsteemi klasside kaupa loetletud kõrvaltoimed, mis olid uurijate arvates põhjuslikult seotud raltegraviiriga (üksinda või kombinatsioonis teise ART-iga), samuti turuletulekujärgselt tuvastatud kõrvaltoimed. Esinemissagedused on määratletud kui sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoimed Raltegraviir (üksinda või kombinatsioonis ART-iga)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	genitaalherpes, follikuliit, gastroenteriit, <i>herpes simplex</i> , herpesviirusinfektsioon, <i>herpes zoster</i> , gripp, lümfisõlme mädanik, nakkuslik mollusk (<i>molluscum contagiosum</i>), nasofarüingiit, ülemiste hingamisteede infektsioon
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Aeg-ajalt	nahapapilloom
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	aneemia, rauavaegusaneemia, lümfisõlme valu, lümfadenopaatia, neutropeenia, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	immuunsuse reaktivatsiooni sündroom, ravim tundlikkus, ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	söögiisu vähenemine
	Aeg-ajalt	kahheksia, suhkurtõbi, düslipideemia, hüperkolesteroleemia, hüperglükeemia, hüperlipideemia, hüperfaagia, söögiisu suurenemine, polüdipsia, keha rasvkoehäire
Psühhiaatrilised häired	Sage	ebatavalised unenäod, unetus, õudusunenäod, ebatavaline käitumine, depressioon
	Aeg-ajalt	vaimne häire, suitsiidikatse, ärevus, segasus seisund, masendus, raske depressioon, öine ärkamine, tuju muutus, paanikahoog, unehäired, suitsidaalsed mõtted, suitsidaalne käitumine (eriti patsientidel, kellel on anamneesis psühhiaatriline haigus)
Närvisüsteemi häired	Sage	pearinglus, peavalu, psühhomotoorne hüperaktiivsus
	Aeg-ajalt	amneesia, karpaltunneli sündroom, kognitiivne häire, tähelepanuhäire, posturaalne pearinglus, maitsehäire, liigunisuus, hüpesteesia, letargia, mälu halvenemine, migreen, perifeerne neuropaatia, paresteesia, somnolentsus, pingepeavalu, treemor, halva kvaliteediga uni
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	nägemise halvenemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	vertiigo
	Aeg-ajalt	tinnitus
Südame häired	Aeg-ajalt	südamepekslemine, siinusbradükardia, ventrikulaarsed ekstrasüstolid
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	kuumahood, hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	häälekähedus, ninaverejooks, ninakinnisus
Seedetrakti häired	Sage	meteorism, kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhupuhitus, iiveldus, oksendamine, düspepsia
	Aeg-ajalt	gastriit, ebamugavustunne kõhus, ülakõhuvalu, tundlikkus kõhu piirkonnas, ebamugavustunne pära piirkonnas, kõhukinnisus, suukuivus, ebamugavustunne ülakõhus, erosiivne duodeniit, rõhatised, gastroösofageaalne reflukshaigus, gingiviit, glossiit, valulik neelamine, äge pankreatiit, peptiline haavand, pärasoole verejooks

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoimed Raltegraviir (üksinda või kombinatsioonis ART-iga)
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	hepatiit, maksasteatoos, alkoholi põhjustatud maksapõletik, maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage Aeg-ajalt	lööve akne, alopeetsia, akneformne dermatiit, kuiv nahk, erüteem, näo kõhnumine, hüperhidroos, lipoatroofia, omandatud lipodüstroofia, lipohüpertroofia, öine higistamine, pruriigo, sügelus, generaliseerunud sügelus, makulaarne lööve, makulopapuloosne lööve, sügelev lööve, naha põletik, urtikaaria, kseroderma, Stevensi-Johnsoni sündroom, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	liigesevalu, artriit, seljavalu, küljevalu, lihas-skeleti valu, lihasvalu, kaelavalu, osteopeenia, jäsemevalu, kõõlusepõletik, rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	neerupuudulikkus, nefriit, neerukivitõbi, nüktuuria, neerutsüst, neerukahjustus, tubulointerstitsiaalne nefriit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	erektsioonihäired, günekomastia, menopausi sümptomid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage Aeg-ajalt	asteenia, väsimus, palavik ebamugavustunne rindkeres, külmavärinad, näo turse, rasvkoe hulga suurenemine, närvilisus, ebamugavustunne, lõuaalne kõvastumus, perifeerne ödeem, valu
Uuringud	Sage Aeg-ajalt	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, ebatüüpilised lümfotsüüdid, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere triglütseriidide sisalduse suurenemine, lipaasi aktiivsuse suurenemine, pankreasespetsiifilise amülaasi aktiivsuse suurenemine veres neutrofiilide arvu vähenemine, leeliselise fosfaasi aktiivsuse suurenemine, vere albumiinisalduse vähenemine, vere amülaasisalduse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine, vere kolesteroolisisalduse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine, vere glükoosisalduse suurenemine, vere ureasisalduse suurenemine, kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, glükoosisalduse suurenemine paastuveres, glükoosi sisaldus uriinis, kõrge tihedusega lipoproteiini sisalduse suurenemine, rahvusvahelise normitud suhte suurenemine, madala tihedusega lipoproteiini sisalduse suurenemine, trombotsüütide arvu langus, positiivne erütrotsüütide leid uriinis, vööülemõõdu suurenemine, kehakaalu suurenemine, leukotsüütide arvu langus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	juhuslik üleannustamine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Varem ravi saanud ja mittesaanud patsientidel, kes alustasid raltegraviir-ravi koos teiste retroviirusvastaste ravimitega, teatati pahaloomulistest kasvajatest. Kasvajate tüübid ja esinemissagedused olid sellised, mida on oodata tõsise immuunpuudulikkusega isikutel. Nendes uuringutes oli kasvaja tekkimise oht raltegraviir-ravi ja võrdlevat ravi saanud rühmades sarnane.

Raltegraviiriga ravitud patsientidel täheldati kreatiini kinaasi laboratoorsete väärtuste 2. kuni 4. raskusastme kõrvalekaldeid. On teatatud müopaatia ja rabdomüolüüsi esinemisest. Manustage ettevaatusega patsientidele, kellel on varem olnud müopaatiat ja rabdomüolüüsi või kellel on vastavaid riskitegureid, sh teised ravimid, mis võivad teadaolevalt neid haigusi põhjustada (vt lõik 4.4).

Üldiselt tunnustatud riskifaktoritega, nagu kaugelearenenud HIV nakkusega või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saavate patsientide korral, on täheldatud osteonekroosi juhte. Selle esinemissagedus ei ole teada (vt lõik 4.4).

Raske immuunpuudulikkusega HIV nakkusega patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Iga järgmise kliinilise kõrvaltoime kohta oli vähemalt üks esinemine tõsine: genitaalherpes, aneemia, immuunsuse reaktivatsiooni sündroom, depressioon, vaimne häire, suitsiidikatse, gastriit, hepatiit, neerupuudulikkus, juhuslik üleannustamine.

Varem ravi saanud patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes täheldati löövet (sõltumata põhjustest) raltegraviiri ja darunaviiri sisaldavate raviskeemidega sagedamini kui raltegraviiri ilma darunaviiritähtsuse või darunaviiri ilma raltegraviiritähtsuse sisaldavate raviskeemide puhul. Uurija hinnangul ravimiga seotud lööbe esines sarnase sagedusega. Lööbe (kõik põhjused) ekspositsiooni järgi kohandatud esinemissagedused olid vastavalt 10,9; 4,2 ja 3,8 100 patsiendiaasta kohta ning ravimiga seotud lööbe puhul vastavalt 2,4; 1,1 ja 2,3 100 patsiendiaasta kohta. Kliinilistes uuringutes ilmnunud lööbed olid kerge kuni keskmise raskusega ning nende tõttu ei olnud vaja ravi katkestada (vt lõik 4.4).

B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsiendid

Kliinilistes uuringutes said ravi raltegraviiri ja teiste HIV-1 vastaste ainete kombinatsiooniga 79 B-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsienti, 84 C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsienti ja 8 B- ja C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsienti. Üldiselt oli B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsientidel raltegraviiri ohutusprofiil sarnane koinfektsioonita patsientidega, kuigi ASAT-i ja ALAT-i tasemete kõrvalekalded olid mõnevõrra kõrgemad B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga alamrühmas.

ASAT-i, ALAT-i või üldbilirubiini ravieelsete väärtuste raskusastme halvenemist näitavaid 2. või kõrgema raskusastme laboratoorseid kõrvalekaldeid esines 96. nädalal varem ravi saanud patsientidel vastavalt 29%, 34% ja 13% HIV-d ja B- või C-hepatiiti põdevatest raltegraviiriga ravitud patsientidest võrreldes 11%, 10% ja 9%-ga kõikidest teistest raltegraviiriga ravitud patsientidest. ASAT-i, ALAT-i või üldbilirubiini ravieelsete väärtuste raskusastme halvenemist näitavaid 2. või kõrgema raskusastme laboratoorseid kõrvalekaldeid esines 240. nädalal varem ravi mittesaanud patsientidel vastavalt 22%, 44% ja 17% HIV-d ja B- või C-hepatiiti põdevatest raltegraviiriga ravitud patsientidest võrreldes 13%, 13% ja 5%-ga kõikidest teistest raltegraviiriga ravitud patsientidest.

Lapsed

Lapsed ja noorukid vanuses 2...18 eluaastat

Raltegraviiri on uuritud 126-l retroviirusvastast ravi saanud HIV-1 nakkusega lapsel ja noorukil vanuses 2...18 eluaastat kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ainete uuringus IMPAACT P1066 (vt lõigud 5.1 ja 5.2). 126 patsiendist 96 said raltegraviiri soovitatud annuses.

Neil 96 lapsel ja noorukil olid raviainega seotud kõrvaltoimete sagedus, liik ja raskus 48 nädala jooksul võrreldavad täiskasvanutel täheldatuga.

Ühel patsiendil tekkisid raviainega seotud 3. astme kliinilised kõrvaltoimed psühhomotoorne hüperaktiivsus, käitumishäire ja insomniat. Ühel patsiendil tekkis 2. astme tõsine raviainega seotud kõrvaltoime allergiline lööve.

Ühel patsiendil tekkisid raviainega seotud kõrvalekalded laborianalüüside tulemustes (ASAT-i 4. astme ja ALAT-i 3. astme kõrvaltoime), mida loeti tõsisteks kõrvaltoimeteks.

4 nädala kuni alla 2 aasta vanused imikud ja väikelapsed

Raltegraviiri on uuritud ka 26-l HIV-1 nakkusega imikul ja väikelapsel vanuses 4 nädalat kuni alla 2 eluaasta kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ainetega uuringus IMPAACT P1066 (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Neil 26 imikul ja väikelapsel olid ravimiga seotud kõrvaltoimete sagedus, liik ja raskus 48 nädala jooksul võrreldavad täiskasvanutel täheldatuga.

Ühel patsiendil tekkis tõsine ravimiga seotud 3. astme allergiline lööve, mille tõttu ravi katkestati.

HIV-1 ekspositsiooniga vastsündinud

Uuringus IMPAACT P1110 (vt lõik 5.2) olid imikute uuringusse sobivuse kriteeriumiteks gestatsioonivanus vähemalt 37 nädalat ja kehakaal vähemalt 2 kg. Kuusteist (16) vastsündinut said esimesel 2 elunädalal kaks ISENTRESS'i annust ning 26 vastsündinut said 6 nädala jooksul igapäevaseid annuseid; kõiki lapsi jälgiti 24 nädalat. Ravimiga seotud kliinilisi kõrvaltoimeid ei esinenud, ravimiga seotud laboratoorseid kõrvaltoimeid esines kolmel juhul (üks oli mööduv 4. astme neutropeenia isikul, kes sai emalt lapsele ülekande teel zidovudiini sisaldavat profülaktikat (*prevention of mother to child transmission*, PMTCT), ning kahel juhul esines bilirubiini aktiivsuse tõus (üks 1. astme ja üks 2. astme tõus), mida ei peetud tõsiseks ja mis ei vajanud spetsiifilist ravi).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad spetsiifilised andmed raltegraviiri üleannustamise ravi kohta.

Üleannustamise korral on mõistlik rakendada tavalisi toetavaid meetmeid, nt imendumata ravimi eemaldamist seedetraktist, kliinilist jälgimist (sh elektrokardiogrammi tegemine), ja vajadusel alustada toetavat ravi. Tuleb arvestada, et raltegraviiri kasutatakse kliiniliselt kaaliumsoolana. Ei ole teada, mil määral on raltegraviir eemaldatav dialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, integraasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AJ01

Toimemehhanism

Raltegraviir on integraasi ahela ülekande inhibiitor, mis toimib inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) vastu. Raltegraviir inhibeerib integraasi (viiruse replikatsiooniks vajaliku HIV poolt

kodeeritud ensüümi) katalüütilist aktiivsust. Integraasi inhibeerimine hoiab ära HIV genoomi kovalentse ühinemise peremeesraku genoomiga. HIV genoom, mis ei ühine peremeesraku genoomiga, ei saa juhtida uute infektsioosete viiruspartiklite produktsiooni, seega hoiab ühinemise inhibeerimine ära viirusinfektsiooni süvenemise.

Viirusvastane toime *in vitro*

Raltegraviir kontsentratsioonides 31 ± 20 nM viis HIV-1 replikatsiooni 95% inhibeerimiseni (IC_{95}) (võrreldes viirusega nakatatud ravimata kultuuriga) inimese T-lümfoidsetes rakukultuurides, mis olid nakatatud HIV-1 variandiga H9IIIB adapteerunud rakuliiniga. Lisaks sellele inhibeeris raltegraviir viiruse replikatsiooni mitogeen-aktiveeritud inimese perifeerse vere mononukleaarsete rakkude kultuurides, mis olid nakatatud HIV-1 erinevate primaarsete kliiniliste isolaatidega, sh 5 mitte-B alamtüübid, ja pöördtranskriptaasi inhibiitorite ja proteaasi inhibiitorite suhtes resistentsete isolaatidega. Ühes ühe tsükliliga nakkuse katses inhibeeris raltegraviir 23 HIV isolaatide nakkust, mis hõlmas 5 mitte-B alamtüüpi ja 5 tsirkuleerivat rekombinantset vormi, mille IC_{50} väärtused varieerusid 5...12 nM.

Resistentsus

Enamuse ebatõhusat raltegraviirravi saanud patsientidelt isoleeritud viiruste puhul oli tegemist kahest või enamast integraasi mutatsioonist tingitud suure resistentsusega raltegraviiri suhtes. Enamusel oli tegemist signatuurmutatsiooniga 155. aminohappe (N155 asendatud H-ga), 148. aminohappe (Q148 asendatud H, K või R-iga) või 143. aminohappe (Y143 asendatud H, C, või R-iga) osas koos ühe või enama täiendava integraasi mutatsiooniga (nt L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Signatuurmutatsioonid vähendavad viiruse tundlikkust raltegraviiri suhtes. Muude mutatsioonide lisandumine vähendab veelgi viiruse tundlikkust raltegraviiri suhtes. Resistentsuse väljakujunemise tõenäosust vähendasid sellised tegurid, nagu viiruskoopiade hulga väike algväärtus ja teiste aktiivsete retroviirusvastaste ravimite kasutamine. Mutatsioonid, millest on tingitud resistentsus raltegraviiri suhtes, põhjustavad üldjuhul ka resistentsust integraasi ahela ülekande inhibiitori elvitegraviiri suhtes. Mutatsioonid 143. aminohappe osas on seotud suurema resistentsusega raltegraviiri kui elvitegraviiri suhtes ja E92Q mutatsioon on seotud suurema resistentsusega elvitegraviiri kui raltegraviiri suhtes. Viirused, kus on mutatsioon 148. aminohappe osas koos ühe või enama muu raltegraviiri resistentsusmutatsiooniga, võivad olla kliiniliselt olulisel määral resistentsed ka dolutegraviiri suhtes.

Kliiniline kogemus

Raltegraviiri efektiivsus põhines kahe randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringu (BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2, protokollid 018 ja 019) 96. nädala andmete analüüsi tulemustel retroviirusvastast ravi saanud HIV-1 nakatunud täiskasvanud patsientidel ja randomiseeritud topeltpimedas aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringu (STARTMRK, protokoll 021) 240. nädala andmete analüüsi tulemustel retroviirusvastast ravi mittesaanud HIV-1 nakatunud täiskasvanud patsientidel.

Efektiivsus

Varem ravi saanud täiskasvanud patsiendid

BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2 (mitmekeskuselised randomiseeritud topeltpimedad platseebokontrolliga uuringud) hindasid raltegraviiri 400 mg kaks korda ööpäevas ohutust ja retroviirusvastast toimet võrreldes platseeboga kombinatsioonis optimeeritud foonraviga (OBT) HIV-infektsiooniga 16-aastastel või vanematel patsientidel, kellel oli dokumenteeritud resistentsus vähemalt ühe ravimi suhtes kõigis kolmes retroviirusvastaste ravimite rühmas (NRTI-d, NNRTI-d, PI-d). Enne randomiseerimist valis uurija OBT patsiendi varasema ravianamneesi, samuti ravieelsete genotüübilise ja fenotüübilise resistentsuse testide põhjal.

Patsientide demograafilised andmed (sugu, vanus ja rass) ja ravieelsed tunnused olid võrreldavad raltegraviiri 400 mg kaks korda ööpäevas ja platseebot saanud rühmades. Patsiendid olid eelnevalt

kasutanud keskmiselt 12 retroviirusvastast ravimit keskmiselt 10 aasta jooksul. OBT-ks kasutati keskmiselt nelja retroviirusvastast ravimit.

48. nädala ja 96. nädala analüüside tulemused

Tabelis 2 on toodud uuringute BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2 kombineeritud püsivad tulemused (48. nädal ja 96. nädal) raltegraviiri soovitatava annuse 400 mg kaks korda ööpäevas kasutamisel.

Tabel 2
Efektiivsuse tulemused 48. ja 96. nädalal

BENCHMRK 1 ja 2 kombineeritud andmed	48 nädalat		96 nädalat	
	Raltegraviir 400 mg 2 x päevas + OBT (N = 462)	Platseebo + OBT (N = 237)	Raltegraviir 400 mg 2 x päevas + OBT (N = 462)	Platseebo + OBT (N = 237)
Patsientide %, kellel saavutati HIV-RNA < 400 koopiat/ml (95% CI)				
Kõik patsiendid [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 koopiat/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 ja	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 rakku/mm ³				
> 200 rakku/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Tundlikkuse skoor (GSS) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 ja üle selle	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Patsientide %, kellel saavutati HIV-RNA < 50 koopiat/ml				
Kõik patsiendid [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 koopiat/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 ja	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 rakku/mm ³				
> 200 rakku/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Tundlikkuse skoor (GSS) [§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 ja üle selle	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
CD4 rakkude arvu keskmine muutus, rakku/mm³ (95% CI)				
Kõik patsiendid [‡]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 koopiat/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 ja	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 rakku/mm ³				
> 200 rakku/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Tundlikkuse skoor (GSS) [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 ja üle selle	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebatõhususega: ravi enneaegselt katkestanud patsiendid on seejärel võrdsustatud ravivastuse puudumisega. Toodud on ravivastusega patsientide arv (%) ja seotud 95% usaldusintervall.

[‡] Prognostiliste faktorite analüüsimisel on viroloogilise vastuse puudumine edasi kantud patsientide protsendi arvutamisel, kellel saavutati <400 ja 50 koopiat/ml. CD4-arvu keskmise muutuse arvutamisel on viroloogilise vastuse puudumisel edasi kantud algtaseme väärtus.

[§] Genotüübiline tundlikkuse skoor (*Genotypic Sensitivity Score*, GSS) oli defineeritud kui optimaalses foonravis kasutatud suukaudsete retroviirusvastaste raviviiside üldarv, mille suhtes patsiendi viiruse isolaadil täheldati genotüübilise resistentsuse testis genotüübilist tundlikkust. Enfuvirtiidi kasutamisel OBT-s varasemalt enfuvirtiidi mittekasutanud patsientidel loeti see üheks aktiivseks ravimiks OBT-s. Sarnaselt loeti ka darunaviiri kasutamine OBT-s varasemalt darunaviiri mittesaanud patsientidel üheks aktiivseks ravimiks OBT-s.

Raltegraviiri toimet saavutas viroloogilise ravivastuse (HIV RNA < 50 koopiat/ml) 16. nädalal 61,7%, 48. nädalal 62,1% ja 96. nädalal 57,0% patsientidest (ravi mittelõpetanud võrdsustati ravivastuse puudumisega). Mõnedel patsientidel tekkis 16. ja 96. nädala vahel viiruskoopiate hulga suurenemine. Sellega seotud teguriteks on kõrge ravieelne viiruskoopiate hulk ja OBT, mis ei sisaldanud vähemalt ühte tugevatoimelist ravimit.

Üleminek raltegraviirile

SWITCHMRK 1 & 2 (protokollid 032 ja 033) uuringutes hinnati HIV-nakkusega patsiente, kes said supressiivset (skriining HIV RNA < 50 koopiat/ml; stabiilne ravirežiim > 3 kuud) ravi 200 mg lopinaviiri (+) 50 mg ritonaviiriga (2 tabletti kaks korda ööpäevas), lisaks vähemalt 2 nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitorit, ja randomiseeriti neid 1 : 1, jätkamaks ravi lopinaviiri (+) ritonaviiriga (2 tabletti kaks korda ööpäevas) (vastavalt n = 174 ja n = 178) või asendades kombinatsiooni lopinaviir (+) ritonaviir 400 mg raltegraviiriga kaks korda ööpäevas (vastavalt n = 174 ja n = 176). Varem viroloogilise ebaõnnestumisega patsiente uuringusse ei võetud ning eelnevate retroviirusvastaste raviviiside arv ei olnud piiratud.

Need uuringud lõpetati 24. nädalal pärast esmase efektiivsuse analüüsi, kuna need ei näidanud, et raltegraviiri efektiivsus ei ole kehvem võrreldes kombinatsiooniga lopinaviir (+) ritonaviir. Mõlemas uuringus säilis 24. nädalal 84,4% raltegraviirirühma patsientidest HIV RNA pärssimine kuni vähem kui 50 koopiat/ml, võrreldes 90,6%-ga lopinaviiri (+) ritonaviirirühma patsientidega (katkestajad = ravi ebaõnnestumine). Teavet vajaduse kohta manustada raltegraviiri koos kahe teise toimeainega vt lõigust 4.4.

Varem ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid

STARTMRK (mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuring) hindas raltegraviiri 400 mg (kaks korda ööpäevas) ohutust ja retroviirusvastast toimet võrreldes 600 mg efavirensiga (magamaminekul) varem ravi mittesaanud HIV-nakkusega patsientidel, kelle HIV RNA oli > 5000 koopiat/ml, kombinatsioonis emtritsitabiini (+) tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga. Randomiseerimine kihitati HIV RNA taseme mõõtmise ($\leq 50\,000$ koopiat/ml ja $> 50\,000$ koopiat/ml) ning B- või C-hepatiidi olemasolu (positiivne või negatiivne) järgi.

Patsientide demograafilised andmed (sugu, vanus ja rass) ning lähteandmed olid kaks korda ööpäevas 400 mg raltegraviiri ja magamamineku hetkel 600 mg efavirensi saavate patsientide rühmal võrreldavad.

48. nädala ja 240. nädala analüüside tulemused

Esmaste efektiivsuse tulemusnäitajate seisukohast oli 48 nädala järel HIV RNA < 50 koopiat/ml patsientide osakaal raltegraviiri saanud rühmal 241/280 (86,1%) ja efavirensi saanud rühmal 230/281 (81,9%). Ravi erinevus (raltegraviir – efavirens) oli 4,2% ning seotud 95% usaldusintervall (-1,9; 10,3), mis tõestab, et raltegraviir ei ole halvem efavirensist (mittehalvemuse p-väärtus < 0,001). 240. nädalal oli ravi erinevus (raltegraviir – efavirens) 9,5% ning seotud 95% usaldusintervall (1,7; 17,3). Soovitusliku annusena 400 mg raltegraviiri kaks korda ööpäevas saanud STARTMRK uuringu patsientide 48. nädala ja 240. nädala tulemused on toodud tabelis 3.

Tabel 3
Efektiivsuse tulemused 48. ja 240. nädalal

STARTMRK uuring	48 nädalat		240 nädalat	
	Raltegraviir 400 mg 2 x päevas (N = 281)	Efavirens 600 mg magama- minekul (N = 282)	Raltegraviir 400 mg 2 x päevas (N = 281)	Efavirens 600 mg magama- minekul (N = 282)
Patsientide %, kellel saavutati HIV-RNA < 50 koopiat/ml (95% CI)				
Kõik patsiendid [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 koopiat/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 ja ≤ 200 rakku/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 rakku/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Viiruse alatüüp klaad B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Mitte-klaad B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
CD4 rakkude arvu keskmine muutus, rakku/mm³ (95% CI)				
Kõik patsiendid [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 koopiat/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 ja ≤ 200 rakku/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 rakku/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Viiruse alamtüüp klaad B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Mitte-klaad B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebatõhususega: ravi enneaegselt katkestanud patsiendid on seejärel võrdsustatud ravivastuse puudumisega. Toodud on ravivastusega patsientide arv (%) ja seotud 95% usaldusintervall.

[‡] Prognostiliste faktorite analüüsimisel on virooloogilise vastuse puudumine edasi kantud patsientide protsendi arvutamisel, kellel saavutati < 50 ja 400 koopiat/ml. CD4-arvu keskmise muutuse arvutamisel on virooloogilise vastuse puudumisel edasi kantud algväärtus.

Märkus: analüüs põhineb olemasolevatel andmetel.

Raltegraviir ja efavirens manustati koos emtritsitabiini (+) tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga.

Lapsed

Lapsed ja noorukid vanuses 2...18 eluaastat

IMPACT P1066 on I/II faasi avatud mitmekeskuseline uuring hindamaks raltegraviiri farmakokineetilisi omadusi, ohutust, taluvust ja efektiivsust HIV nakkusega lastel. Selles uuringus osalesid 126 ravi saanud last ja noorukit vanuses 2...18 eluaastat. Patsiendid kihitati vanuse järgi, võttes kõigepealt uuringusse noorukid ja seejärel nooremad lapsed. Patsiendid said kas 400 mg tabletti (6...18-aastased) või närimistabletti (2- kuni alla 12-aastased). Raltegraviiri manustati koos optimeeritud foonraviga.

Esialgses sobiva annuse otsimise etapis viidi läbi põhjalik farmakokineetiline hindamine. Annuse valikul oli eesmärgiks saavutada vastuvõetav lühiajaline ohutus ja täiskasvanutel nähtuga sarnane raltegraviiri plasma ekspositsioon ning baaskontsentratsioon. Pärast annuse valikut võeti uuringusse veel patsiente pikaajalise ohutuse, taluvuse ja efektiivsuse hindamiseks. 126 patsiendist 96 said raltegraviiri soovitatud annuses (vt lõik 4.2).

Tabel 4

Algtaseme näitajad ja efektiivsuse tulemused 24. ja 48. nädalal uuringust IMPAACT P1066 (2...18-aastased)

Parameeter	Lõpuks valitud annust saanud patsiendid	
	N = 96	
Demograafilised andmed		
Vanus (aastates), mediaan [vahemik]	13 [2...18]	
Meessoost	49%	
Rass		
Europiidne	34%	
Negriidne	59%	
Algtaseme näitajad		
Plasma HIV-1 RNA (\log_{10} koopiat/ml), keskmine [vahemik]	4,3 [2,7...6]	
T-helperrakkude (CD4) arv (rakku/mm ³), mediaan [vahemik]	481 [0...2361]	
T-helperrakkude (CD4) suhtarv, mediaan [vahemik]	23,3% [0...44]	
HIV 1 RNA > 100 000 koopiat/ml	8%	
USA Haiguste Kontrolli ja Ennetuse Keskuste (US Centers for Disease Control and Prevention, CDC) järgi HIV kategooria B või C	59%	
Varasem ART-i kasutus ravimirühma järgi		
NNRTI	78%	
PI	83%	
Ravivastus	24. nädal	48. nädal
Saavutati $\geq 1 \log_{10}$ HIV RNA vähenemine algtasemest või < 400 koopiat/ml	72%	79%
Saavutati HIV RNA < 50 koopiat/ml	54%	57%
Keskmine T-helperrakkude (CD4) arvu suurenemine algtasemest (%)	119 rakku/mm ³ (3,8%)	156 rakku/mm ³ (4,6%)

Imikud ja väikelapsed vanuses 4 nädalat kuni alla 2 eluaasta

Uuringusse IMPAACT P1066 kaasati ka HIV-nakkusega 4. nädala kuni alla 2 aasta vanused imikud ja väikelapsed, kes olid eelnevalt saanud retroviirusvastast ravi kas profülaktikaks, et vältida viiruse ülekannet emalt lapsele, ja/või osana HIV-nakkuse retroviirusvastasest kombinatsioonravist. Raltegraviiri manustati suukaudse suspensiooni graanulitena toidust sõltumatult kombinatsioonis optimeeritud foonraviga, mis kahel kolmandikul patsientidel sisaldas lopinaviiri ja ritonaviiri.

Tabel 5

Algtaseme näitajad ja efektiivsuse tulemused 24. ja 48. nädalal uuringust IMPAACT P1066 (4 nädala kuni alla 2 aasta vanused)

Parameeter	N = 26	
Demograafilised andmed		
Vanus (nädalates), mediaan [vahemik]	28 [4...100]	
Meessoost	65%	
Rass		
Europiidne	8%	
Negriidne	85%	
Algtaseme näitajad		
Plasma HIV-1 RNA (log ₁₀ koopiat/ml), keskmine [vahemik]	5,7 [3,1...7]	
CD4 rakkude arv (rakku/mm ³), mediaan [vahemik]	1400 [131...3648]	
CD4 rakkude suhtarv, mediaan [vahemik]	18,6% [3,3...39,3]	
HIV-1 RNA > 100 000 koopiat/ml	69%	
USA Haiguste Kontrolli ja Ennetuse Keskuste (US Centers for Disease Control and Prevention, CDC) järgi HIV kategooria B või C	23%	
Varasem ART-i kasutus ravimirühma järgi		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
Ravivastus	24. nädal	48. nädal
Saavutati ≥ 1 log ₁₀ HIV RNA vähenemine algtasemest või < 400 koopiat/ml	91%	85%
Saavutati HIV RNA < 50 koopiat/ml	43%	53%
Keskmine CD4 rakkude arvu suurenemine algtasemest (%)	500 rakku/mm ³ (7,5%)	492 rakku/mm ³ (7,8%)
Viroloogilise ravivastuse puudumine	24. nädal	48. nädal
Ravile mittereageerimine	0	0
Ravivastuse kadumine	0	4
Teadaoleva genotüübiga isikute arv*	0	2

* Ühel patsiendil oli mutatsioon positsioonis 155.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Nagu näitas tervetel vabatahtlikel tühja kõhuga ühekordsete suukaudsete annuste manustamine, imendub raltegraviir kiiresti, t_{max} on ligikaudu 3 tundi. Raltegraviiri AUC ja C_{max} suurenevad proportsionaalselt annusega vahemikus 100...1600 mg. Raltegraviiri C_{12h} suureneb proportsionaalselt annusega vahemikus 100...800 mg ja veidi vähem kui proportsionaalselt annusega vahemikus 100...1600 mg. Annuse proportsionaalsus patsientidel ei ole tõestatud.

Kaks korda ööpäevas manustamisel saabub farmakokineetiline püsiseisund kiiresti, ligikaudu esimese 2 ravipäeva jooksul. AUC ja C_{max} suurenemine on vähene või puudub ning C_{12h} suureneb vähesel määral. Raltegraviiri absoluutne biosaadavus ei ole kindlaks tehtud.

Raltegraviiri võib manustada koos toiduga või ilma. HIV-positiivsete patsientidega läbi viidud kesketes ohutuse ja tõhususe uuringutes manustati raltegraviiri söögiaegadest sõltumatult. Raltegraviiri mitme annuse manustamine pärast mõõduka rasvasisaldusega einet ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral raltegraviiri AUC-d, mis suurenes 13% võrreldes manustamisega tühjale kõhule. Mõõduka rasvasisaldusega toidu järel manustatuna oli raltegraviiri C_{12h} 66% suurem ja C_{max} 5% suurem võrreldes manustamisega tühjale kõhule. Raltegraviiri manustamisel suure rasvasisaldusega eine järel suurenesid AUC ja C_{max} ligikaudu 2 korda ja C_{12h} 4,1 korda. Raltegraviiri manustamisel vähesel rasvasisaldusega eine järel vähenesid AUC ja C_{max} vastavalt 46% ja 52%; C_{12h}

jäi üldjoontes samaks. Paistab, et toit suurendab raltegraviiri farmakokineetilist varieeruvust võrreldes tühja kõhuga.

Üldiselt täheldati raltegraviiri farmakokineetikas märkimisväärselt varieeruvust. BENCHMRK 1-s ja BENCHMRK 2-s täheldatud C_{12h} korral oli variatsioonikoefitsient (*coefficient of variation, CV*) inimestevahelisel varieeruvusel 212% ja individuaalsel varieeruvusel 122%. Varieeruvuse põhjusteks võivad olla erinevused, mis on tingitud raltegraviiri manustamisest koos toidu ja teiste ravimitega.

Jaotumine

Raltegraviiri seonduvus inimese plasmavalkudega on ligikaudu 83% kontsentratsioonivahemikus 2...10 μM .

Rottidel läbis raltegraviir kergesti platsentat, kuid ei tunginud olulisel määral aju.

Kahes uuringus, kus HIV-1 infektsiooniga patsiendid said 400 mg raltegraviiri kaks korda ööpäevas, oli raltegraviir tserebrospinaalvedelikus kergesti kindlaks tehtav. Esimeses uuringus (n=18) oli tserebrospinaalvedeliku kontsentratsiooni mediaan 5,8% (vahemik 1 kuni 53,5%) vastavast plasmakontsentratsioonist. Teises uuringus (n=16) oli tserebrospinaalvedeliku kontsentratsiooni mediaan 3% (vahemik 1 kuni 61%) vastavast plasmakontsentratsioonist. Need näitajate mediaanid on ligikaudu 3 kuni 6 korda madalamad kui raltegraviiri vaba plasmafraktsioon.

Biotransformatsioon ja eritumine

Raltegraviiri näiline terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 9 tundi, põhiosa AUC-ist annab lühem α -faasi poolväärtusaeg (~ 1 tund). Pärast radioloogiliselt märgistatud raltegraviiri suukaudse annuse manustamist eritus annusest ligikaudu 51% roojaga ja 32% uriiniga. Roojas leidis ainult raltegraviiri, millest enamik on tõenäoliselt saadud sapiga eritunud raltegraviir-glükuronidi hüdrolüüsil, nagu täheldati prekliinilistes uuringutes. Uriinis tehti kindlaks kaks komponenti, nimelt raltegraviir ja raltegraviir-glükuronid, mis moodustasid vastavalt ligikaudu 9% ja 23% annusest. Põhiline ringlev komponent oli raltegraviir, mis moodustas ligikaudu 70% kogu radioaktiivsusest; ülejäänud radioaktiivsuse plasmas moodustas raltegraviir-glükuronid. Isovorm-selektiivseid keemilisi inhibiitoreid ja cDNA-ekspressseeritud UDP-glükuronüültransferaase (UGT) kasutanud uuringud näitavad, et UGT1A1 on põhiline raltegraviir-glükuronidi moodustumise eest vastutav ensüüm. Seega andmed näitavad, et raltegraviiri eritumise põhiline mehhanism inimestel on UGT1A1-vahendatud glükuronisatsioon.

UGT1A1 polümorfism

30 *28/*28 genotüübiga isiku võrdluses 27 metsik-tüüpi genotüübiga isikuga oli AUC-i geomeetriline keskmine 90% usaldusvahemikuga 1,41 (0,96; 2,09) ja C_{12h} geomeetriline keskmine oli 1,91 (1,43; 2,55). Annuse kohandamist ei peeta vajalikuks isikutel, kel on geneetilise polümorfismi tõttu vähenenud UGT1A1 aktiivsus.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Ravimvormide võrdlusuuringu järgi tervetel täiskasvanud vabatahtlikel on närimistablett ja suukaudse suspensiooni graanulid suurema suukaudse biosaadavusega kui 400 mg tablett. Selles uuringus viis närimistableti manustamine rohke rasvasisaldusega einega keskmiselt AUC-i vähenemiseni 6%, C_{max} -i vähenemiseni 62% ja C_{12h} -i suurenemiseni 188% võrreldes manustamisega tühjale kõhule. Närimistableti manustamine rohke rasvasisaldusega einega ei mõjuta raltegraviiri farmakokineetikat kliiniliselt tähendusrikkal määral ja närimistabletti võib manustada sõltumata toidust. Toidu mõju suukaudse suspensiooni graanulite ravimvormile ei ole uuritud.

Tabelis 6 on esitatud farmakokineetilised näitajad 400 mg tablettidele, närimistablettidele ja suukaudse suspensiooni graanulitele kehakaalu järgi.

Tabel 6

Raltegraviiri farmakokineetilised näitajad uuringus IMPAACT P1066 pärast lõigus 4.2 mainitud annuste manustamist (välja arvatud vastsündinud)

Kehakaal	Ravimvorm	Annus	N*	Geomeetriline keskmine (%CV) [†] AUC _{0-12h} (µM•h)	Geomeetriline keskmine (%CV) [†] C _{12h} (nM)
≥ 25 kg	Õhukese polümeerikattega tablett	400 mg kaks korda ööpäevas	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥ 25 kg	Närimistablett	Annustamine kehakaalu järgi, vt närimistableti annustamistabelid	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 kuni alla 25 kg	Närimistablett	Annustamine kehakaalu järgi, vt närimistableti annustamistabelid	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 kuni alla 20 kg	Suukaudne suspensioon	Annustamine kehakaalu järgi, vt suukaudse suspensiooni graanulite annustamistabel	19	24,5 (43%)	113 (69%)

* Lõpuks soovitatava annusega põhjalikke farmakokineetilisi tulemusi omanud patsientide arv.
[†] Geomeetriline variatsioonikoefitsient.

Eakad

Uuritud vanusevahemikus (19...84 eluaastat, kusjuures üksikud isikud olid üle 65-aastased) ei täheldatud tervetel isikutel ja HIV-1 infektsiooniga patsientidel vanuse kliiniliselt olulist mõju raltegraviiri farmakokineetikale.

Sugu, rass ja kehamassiindeks

Soolisi, rassilisi või kehamassiindeksist tingitud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi ei ole täiskasvanutel täheldatud.

Neerukahjustus

Vähesel määral eritub raltegraviir muutumatul kujul neerude kaudu. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi raske neerupuudulikkusega patsientide ja tervete isikute vahel ei ole täiskasvanutel täheldatud (vt lõik 4.2). Kuna ei ole teada, mil määral on raltegraviir dialüüsitav, tuleb ravimi manustamist enne dialüüsi vältida.

Maksakahjustus

Raltegraviiri eliminatsioon toimub peamiselt glükuronisatsiooni teel maksas. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi mõõduka maksapuudulikkusega patsientide ja tervete isikute vahel ei ole täiskasvanutel täheldatud. Raske maksapuudulikkuse mõju raltegraviiri farmakokineetikale ei ole uuritud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hiirtel, rottidel, koertel ja külikutel on läbi viidud raltegraviiri mittekliinilised uuringud, kaasa arvatud farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, arengutoksilisuse ja juveniilse toksilisuse uuringud. Kliinilistest annustest piisavalt suuremate annuste korral ei täheldatud kahjulikku toimet inimesele.

Mutageensus

In vitro mikrobiaalse mutageneesi (Amesi) testide, DNA lõhustamise *in vitro* leeliselise elueerimise testide ning *in vitro* ja *in vivo* kromosoomi aberratsiooni testide põhjal ei ole mutageensusi või genotoksilisuse ilminguid täheldatud.

Kartsinogeensus

Raltegraviiri kartsinogeensusuuring hiirtel ei näidanud mingit kartsinogeenset potentsiaali. Suurimate annuste juures 400 mg/kg ööpäevas emastele ja 250 mg/kg ööpäevas isastele hiirtele oli süsteemne ekspositsioon samasugune nagu kliinilise annusega 400 mg kaks korda ööpäevas. Rottidel avastati nina/ninaneelu kasvajaid (lamerakuline vähk) annuste korral 300 mg/kg ja 600 mg/kg ööpäevas emastel ning 300 mg/kg ööpäevas isastel rottidel. Selle kasvaja põhjuseks võis olla ravimi paikne ladestumine ja/või aspireerimine nina/ninaneelu limaskestale suukaudse toitmise korral ning sellele järgnev krooniline ärritus ja põletik. Siiski on tõenäoline, et ettenähtud kliinilisel kasutamisel ei ole see oluline. Mittetäheldatava kahjuliku toime taseme (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) juures oli süsteemne ekspositsioon sama mis kliinilise annusega 400 mg kaks korda ööpäevas. Standardsed genotoksilisuse uuringud mutageensuse ja klastogeensuse hindamiseks olid negatiivsed.

Arengutoksilisus

Rottidel ja küülikutel läbi viidud arengutoksilisuse uuringutes ei täheldatud raltegraviiril teratogeenset toimet. Lisaroiete (normaalse arenguprotsessi variant) esinemissageduse vähest suurenemist täheldati roti loodetel, kui emasloomade raltegraviiri ekspositsioon ületas 4,4 korda ekspositsiooni, mis esineb inimestel soovitatava annuse (RHD, *recommended human dose*) kasutamisel (AUC_{0-24h} põhjal). Arenguhäireid ei täheldatud, kui ekspositsioon ületas 3,4 korda RHD kasutamisel inimestel esinevat ekspositsiooni. Sarnaseid toimeid küülikutel ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

- Mikrokristalliline tselluloos
- Laktoosmonohüdraat
- Veevaba kaltsiumdifosfaat
- Hüpromelloos 2208
- Poloksameer 407
- Naatriumstearüülfumaraat
- Magneesiumstearaat

Tableti kate

- Polüvinüülalkohol
- Titaandioksiid
- Polüetüleenglükool 3350
- Talk
- Punane raudoksiid
- Must raudoksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi. Hoida pudel tihedalt suletuna, koos kuivatusainega niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on lastekindel polüpropüleenkork, kaitsetihend ja sees kuivatusaine silikageel.

Ravim on saadaval kahe pakendi suurusena: 1 pudel 60 tabletiga ja mitmikpakend, milles on 180 (3 pudelit, igas 60) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20/12/2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14/05/2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ISENTRESS 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg raltegraviiri (kaaliumsoolana).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks 600 mg tablett sisaldab 5,72 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollane, ovaalse kujuga, mõõtudega 19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm, ühel küljel on MSD korporatsiooni logo ja märgistus „242“ ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ISENTRESS 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega on näidustatud inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV-1) nakatunud täiskasvanutel ja lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg (vt lõigud 4.2, 4.4, 5.1 ja 5.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega arst.

Annustamine

ISENTRESS'i tuleb kasutada kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste raviviisidega (*anti-retroviral therapies*, ART) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Täiskasvanud ja lapsed

Täiskasvanutel ja lastel (kehakaaluga vähemalt 40 kg) on soovitatav annus 1200 mg (kaks 600 mg tabletti) üks kord ööpäevas varem ravi mittesaanud patsientidele või patsientidele, kes on virooloogiliselt supresseeritud ISENTRESS'i algse raviskeemiga 400 mg kaks korda ööpäevas.

Lisaks on saadaval teised ravimvormid ja tugevused:

ISENTRESS on saadaval ka 400 mg tabletina kasutamiseks kaks korda ööpäevas HIV-infektsiooniga täiskasvanutel või lastel ja noorukitel kehakaaluga vähemalt 25 kg. 400 mg tabletti ei tohi kasutada 1200 mg üks kord ööpäevas raviskeemi manustamiseks (vt 400 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet).

ISENTRESS on saadaval ka närimistabletina ja suukaudse suspensiooni graanulitena. Lisateabe saamiseks annustamise kohta vt närimistableti ja suukaudse suspensiooni graanulite ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Raltegraviiri ohutus ja efektiivsus enneaegsetel (gestatsioonivanusega < 37 nädalat) ja madala sünnikaaluga (< 2000 g) vastsündinutel ei ole tõestatud. Selle vanuserühma kohta puuduvad andmed ja annustamissoovitusi ei saa anda.

Närimistablettide maksimumannus on 300 mg kaks korda ööpäevas. Kuna ravimvormide farmakokineetilised profiilid on erinevad, siis ei tohi 400 mg tablette ega 600 mg tablette asendada närimistablettide ega suukaudse suspensiooni graanulitega (vt lõik 5.2). Närimistablette ja suukaudse suspensiooni graanuleid ei ole uuritud HIV-nakkusega noorukitel (vanuses 12...18 aastat) ega täiskasvanutel.

Eakad

Raltegraviiri kasutamise kohta eakatel on andmeid piiratult (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb ISENTRESS'i kasutada neil ettevaatusega.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Raltegraviiri ohutus ja efektiivsus raske kaasuva maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud. Seetõttu tuleb ISENTRESS'i kasutamisel raske maksakahjustusega patsientidel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4. ja 5.2).

ISENTRESS'i 600 mg õhukese polümeerikattega tablettide ravimvormi ei tohi kasutada lastel kehakaaluga alla 40 kg.

Manustamisviis

Suukaudne.

ISENTRESS'i 600 mg tablette võib manustada koos toiduga või ilma annusena 1200 mg üks kord ööpäevas.

Tablette ei tohi närida, purustada ega poolitada oodatavate muutuste tõttu farmakokineetilises profiilis.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine teave

Patsiente tuleb teavitada sellest, et retroviirusvastane ravi ei ravi HIV-infektsioonist terveks, samuti ei ole tõestatud, et see hoiaks ära HIV ülekandumise teistele vere kaudu.

Raltegraviiril on suhteliselt madal resistentsuse geneetiline barjäär. Seega, kui võimalik, tuleb raltegraviiri manustada koos kahe teise ART-iga, vähendamaks viirusvastase ravi ebaõnnestumise ja resistentsuse väljakujunemise ohtu (vt lõik 5.1).

Varem ravi mittesaanud patsientidel on kliiniliste uuringute andmed raltegraviiri kohta piirdunud kasutamisega kombinatsioonis kahe nukleotiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoriga (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) (emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga).

Depressioon

Teatatud on depressioonist, sealhulgas suitsidaalsest mõtlemisest ja käitumisest; eriti patsientidel, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatriline haigus. Patsientidega, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatriline haigus, tuleb olla ettevaatlik.

Maksakahjustus

Raltegraviiri ohutus ja efektiivsus raske kaasuva maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud. Seetõttu tuleb raltegraviiri kasutamisel raske maksakahjustusega patsientidel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2. ja 5.2).

Olemasoleva maksahaiguse, sealhulgas kroonilise hepatiidiga patsientidel esineb kombineeritud retroviirusvastase ravi ajal sagedamini maksatalitluse häireid, mida tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel esineb maksahaiguse ägenemise nähte, peab kaaluma ravi katkestamist või lõpetamist.

Kombineeritud retroviirusvastast ravi saavatel kroonilise B- või C--hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi peetakse mitmeteguriliseks haiguseks (selle teket soodustavad näiteks kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon, suurem kehamassiindeks), on just kaugelarenenud HIV nakkusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saavate patsientide korral täheldatud osteonekroosi juhte. Patsiente tuleb nõustada pöörduma arsti poole, kui neil esineb liigese valulikkust ja valu, liigesejäikust või liikumise piiratust.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jiroveci* (varem tuntud kui *Pneumocystis carinii*) pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Atasanaviir

Üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiri samaaegsel kasutamisel atasanaviiriga suurenes raltegraviiri plasmakontsentratsioon. Seetõttu ei ole samaaegne manustamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Tipranaviir/ritonaviir

Üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiri samaaegne kasutamine tipranaviiri/ritonaviiriga võib vähendada raltegraviiri minimaalset plasmakontsentratsiooni. Seetõttu ei ole samaaegne manustamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Antatsiidid

Üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiri samaaegne kasutamine kaltsiumkarbonaati ja alumiiniumi/magneesiumi sisaldavate antatsiididega vähendas raltegraviiri plasmakontsentratsiooni. Seetõttu ei ole samaaegne manustamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Ravimimetaboolismis osalevate ensüümide tugevad indutseerijad

Ravimimetaboolismis osalevate ensüümide tugevaid indutseerijaid (nt rifampitsiin) ei ole uuritud koos üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiriga, kuid need võivad vähendada raltegraviiri minimaalset plasmakontsentratsiooni. Seetõttu ei ole samaaegne kasutamine üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiriga soovitatav.

Müopaatia ja rabdomüolüüs

On teatatud müopaatia ja rabdomüolüüsi esinemisest. Manustage ettevaatusega patsientidele, kellel on varem olnud müopaatiat ja rabdomüolüüsi või kellel on vastavaid riskitegureid, sh teised ravimid, mis võivad teadaolevalt neid haigusi põhjustada (vt lõik 4.8).

Rasked naha- ja ülitundlikkusreaktsioonid

Patsientidel, kes on võtnud enamikel juhtudel raltegraviiri koos teiste ravimpreparaatidega, mida on seostatud nende reaktsioonidega, on teatatud rasketest, potentsiaalselt eluohtlikest ja surmaga lõppenud nahareaktsioonidest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist. Teatatud on ka ülitundlikkusreaktsioonidest, millele olid iseloomulikud lööve, süsteemsed sümptomid ja mõnikord organite funktsiooni kahjustus, sh maksapuudulikkus. Lõpetage raltegraviiri ja teiste selliseid reaktsioone põhjustada võivate ravimite võtmine otsekohe, kui tekivad raskete naha- ja ülitundlikkusreaktsioonide nähud ja sümptomid (sealhulgas, kuid mitte ainult, tugev lööve või lööve koos palavikuga, üldine halb enesetunne, väsimus, lihase- või liigesevalu, villid, suukahjustused, konjunktiviit, näoturse, hepatiit, eosinofiilia, angioödem). Tuleb jälgida patsiendi kliinilist seisundit, sh maksa aminotransferaase, ning alustada sobivat ravi. Kui pärast tugeva lööbe tekkimist raltegraviir-ravi või muude selliste ravimite manustamise lõpetamisega viivitada, võib reaktsioon muutuda eluohtlikuks.

Lööve

Löövet esines sagedamini varem ravi saanud patsientidel, kes said raltegraviiri ja darunaviiri sisaldavaid raviskeeme, võrreldes patsientidega, kes said raltegraviiri ilma darunaviirit või darunaviiri ilma raltegraviirit (vt lõik 4.8).

Laktoos

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Raltegraviir on orgaanilise anioonide transporteri (OAT) 1 (IC_{50} 109 μ M) ja OAT3 (IC_{50} 18,8 μ M) nõrk inhibiitor *in vitro*. Ettevaatus on soovitatav 1200 mg raltegraviiri manustamisel üks kord ööpäevas samaaegselt tundlike OAT1 ja/või OAT3 substraatidega.

In vitro uuringud näitavad, et raltegraviir ei ole tsütokroom P450 (CYP) ensüümide substraat ning ei inhibeeri CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või CYP3A, ei inhibeeri UDP glükuronosültransferaase (UGT-d) 1A1 ja 2B7, ei indutseeri CYP3A4 ja ei ole P-glükoproteiini (P-gp), rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP), orgaaniliste anioonide transportivate polüpeptiidide (OATP) 1B1, OATP1B3, orgaaniliste kationide transporterite (OCT)1 ja OCT2 või hulgiravimi- ja

toksiinide väljavoolu proteiinide (MATE)1 ja MATE2-K inhibiitor. Nende andmete põhjal ei tohiks raltegraviir muuta ravimite farmakokineetikat, mis on nende ensüümide või transporterite substraadid.

In vitro ja *in vivo* uuringute alusel elimineerub raltegraviir peamiselt UGT1A1 vahendusel toimuva glükuronisatsiooni teel.

Raltegraviiri farmakokineetikas täheldati märkimisväärset inimestevahelist ja individuaalset varieeruvust.

Raltegraviiri toime teiste ravimite farmakokineetikale

Ravimite koostoimeuuringutes kaks korda ööpäevas manustatavate raltegraviiri 400 mg tablettidega ei olnud raltegraviiril kliiniliselt olulist toimet etraviriini, maraviroki, tenofoviirdisoproksiilfumaraadi, hormonaalsete kontratseptiivide, metadooni, midasolaami või botsepreviiri farmakokineetikale. Need leiud võib üle kanda ka raltegraviiri raviskeemile 1200 mg üks kord ööpäevas ning nende toimeainete annuseid ei ole vaja kohandada.

Mõnedes uuringutes põhjustas kaks korda ööpäevas manustatavate raltegraviiri 400 mg tablettide kasutamine koos darunaviiriga darunaviiri plasmakontsentratsiooni mõõduka, kuid kliiniliselt ebaolulise vähenemise. Kaks korda ööpäevas manustatavate raltegraviiri 400 mg tablettide toime alusel võib eeldada, et üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiri mõju darunaviiri plasmakontsentratsioonile on tõenäoliselt kliiniliselt ebaoluline.

Teiste ravimite toime raltegraviiri farmakokineetikale

Ravimimetabolismis osalevate ensüümide indutseerijad

Ravimite, mis on tugevad UGT1A1 indutseerijad (nagu rifampitsiin), mõju üks kord ööpäevas manustatavale 1200 mg raltegraviirile on teadmata, kuid samaaegne kasutamine tõenäoliselt vähendab raltegraviiri minimaalseid kontsentratsioone, kui lähtuda raltegraviiri minimaalsete kontsentratsioonide vähenemisest, mida on täheldatud kaks korda ööpäevas manustatava 400 mg raltegraviiri kasutamisel. Seetõttu ei ole samaaegne kasutamine üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiriga soovitatav. On teadmata, milline on teiste ravimimetabolismis osalevate ensüümide tugevate indutseerijate (nagu fenütoiin ja fenobarbitaal) mõju UGT1A1-le, seetõttu ei ole samaaegne kasutamine üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiriga soovitatav. Ravimite koostoimeuuringutes ei mõjutanud efavirens olulisel määral üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiri farmakokineetikat, seega võib nõrgemaid indutseerijaid (nagu efavirens, nevirapiin, rifabutiin, glükokortikoidid, naistepuna ürt, pioglitason) kasutada koos raltegraviiri soovitatavate annustega.

UGT1A1 inhibiitorid

Atasanaviiri samaaegne kasutamine üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiriga suurendas märkimisväärselt raltegraviiri plasmakontsentratsiooni. Seetõttu ei ole soovitatav kasutada üks kord ööpäevas manustatavat 1200 mg raltegraviiri samaaegselt atasanaviiriga.

Antatsiidid

Üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiri samaaegne kasutamine alumiiniumi/magneesiumi ja kaltsiumkarbonaati sisaldavate antatsiididega vähendab tõenäoliselt raltegraviiri minimaalset plasmakontsentratsiooni kliiniliselt olulisel määral. Selle leiu alusel ei ole soovitatav kasutada alumiiniumi/magneesiumi ja kaltsiumkarbonaati sisaldavaid antatsiide samaaegselt üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiriga.

Mao pH-d suurendavad ravimid

Uuringus ONCEMRK (protokoll 292) läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiri kasutamine koos prootonpumba inhibiitori või H₂ blokaatoriga ei põhjustanud statistiliselt olulisi raltegraviiri farmakokineetika muutusi. Võrreldavad efektiivsus- ja ohutusandmed saadi nii mao pH-d mõjutavate ravimite juuresolekul kui puudumisel.

Nende andmete alusel tohib prootonpumba inhibiitoreid ja H₂ blokaatoreid kasutada samaaegselt üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiriga.

Täiendavad kaalutlused

Puuduvad uuringud ravimi koostoimete kohta ritonaviiri, tipranaviiri/ritonaviiri, botsepreviiri või etraviriini kasutamisel koos üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiriga (2 x 600 mg). Kui raltegraviiri ekspositsiooni muutused ritonaviiri, botsepreviiri või etraviriini kasutamisel koos kaks korda ööpäevas manustatava 400 mg raltegraviiriga olid väikesed, siis tipranaviiri/ritonaviiri mõju oli tugevam (GMR C_{min}=0,45; GMR AUC=0,76). Üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiri samaaegne manustamine tipranaviiri/ritonaviiriga ei ole soovitatav.

Varasemad uuringud kaks korda ööpäevas manustatava 400 mg raltegraviiriga on näidanud, et tenofoviirdisoproksiilfumaraadi (emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi komponent) samaaegne manustamine suurendas ekspositsiooni raltegraviirile. On tõestatud, et emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiilfumaraat suurendas üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiri biosaadavust 12% võrra, kuid seda mõju ei peeta kliiniliselt oluliseks. Seega on lubatud kasutada emtritsitabiini/ tenofoviirdisoproksiilfumaraati koos üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiriga.

Kõik koostoimete uuringud on läbi viidud täiskasvanutel.

Kaks korda ööpäevas manustatava 400 mg raltegraviiriga on läbi viidud põhjalikud ravimite koostoimeuuringud ja üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiriga on läbi viidud mõned ravimite koostoimeuuringud.

Tabelis 1 on näidatud kõik olemasolevad koostoimeuuringute andmed koos soovitustega samaaegsel kasutamisel.

Tabel 1
Andmed farmakokineetiliste koostoimete kohta

Ravimid terapeutiliste klasside kaupa	Koostoime (mehhanism, kui on teada)	Soovitused samaaegse kasutamise kohta
RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID		
<i>Proteaasi inhibiitorid (PI)</i>		
Atasnaviir/ritonaviir (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↑ 41% raltegraviiri C _{12h} ↑ 77% raltegraviiri C _{max} ↑ 24% (UGT1A1 inhibeerimine)	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada (400 mg kaks korda ööpäevas).
Atasnaviir (raltegraviir 1200 mg ühekordse annusena)	raltegraviiri AUC ↑ 67% raltegraviiri C _{24h} ↑ 26% raltegraviiri C _{max} ↑ 16% (UGT1A1 inhibeerimine)	Samaaegne manustamine raltegraviiriga (1200 mg üks kord ööpäevas) ei ole soovitatav.
Tipranaviir/ritonaviir (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↓ 24% raltegraviiri C _{12h} ↓ 55% raltegraviiri C _{max} ↓ 18% (UGT1A1 indutseerimine)	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada (400 mg kaks korda ööpäevas).
	Ülekantud 400 mg kaks korda ööpäevas uuringust	Samaaegne manustamine raltegraviiriga (1200 mg üks kord ööpäevas) ei ole soovitatav.

Ravimid terapeutiliste klasside kaupa	Koostoime (mehhanism, kui on teada)	Soovitused samaaegse kasutamise kohta
<i>Mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)</i>		
Efavirens (raltegraviir 400 mg ühekordse annusena)	raltegraviiri AUC ↓ 36% raltegraviiri C _{12h} ↓ 21% raltegraviiri C _{max} ↓ 36% (UGT1A1 indutseerimine)	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada (400 mg kaks korda ööpäevas ja 1200 mg üks kord ööpäevas).
Efavirens (raltegraviir 1200 mg ühekordse annusena)	raltegraviiri AUC ↓ 14% raltegraviiri C _{24h} ↓ 6% raltegraviiri C _{max} ↓ 9% (UGT1A1 indutseerimine)	
Etraviriin (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↓ 10% raltegraviiri C _{12h} ↓ 34% raltegraviiri C _{max} ↓ 11% (UGT1A1 indutseerimine) etraviriini AUC ↑ 10% etraviriini C _{12h} ↑ 17% etraviriini C _{max} ↑ 4%	Raltegraviiri (400 mg kaks korda ööpäevas ja 1200 mg üks kord ööpäevas) või etraviriini annust ei ole vaja kohandada.
<i>Nukleosiidsed/nukleotiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid</i>		
Tenofoviirdisoproksiilfumaraat (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↑ 49% raltegraviiri C _{12h} ↑ 3% raltegraviiri C _{max} ↑ 64% (koostoime mehhanism ei ole teada) tenofoviiri AUC ↓ 10% tenofoviiri C _{24h} ↓ 13% tenofoviiri C _{max} ↓ 23%	Raltegraviiri (400 mg kaks korda ööpäevas ja 1200 mg üks kord ööpäevas) või tenofoviirdisoproksiilfumaraadi annust ei ole vaja kohandada.
Emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil-fumaraat (raltegraviir 1200 mg (2 x 600 mg) üks kord ööpäevas)	Populatsiooni farmakokineetika uuring näitas, et emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiil-fumaraadi mõju raltegraviiri farmakokineetikale oli minimaalne (suhtelise biosaadavuse 12% tõus) ja ei olnud statistiliselt ega kliiniliselt oluline. (Koostoime mehhanism teadmata)	

Ravimid terapeutiliste klasside kaupa	Koostoime (mehhanism, kui on teada)	Soovitused samaaegse kasutamise kohta
<i>CCR5 inhibiitorid</i>		
Maravirok (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↓ 37% raltegraviiri C _{12h} ↓ 28% raltegraviiri C _{max} ↓ 33% (koostoime mehhanism ei ole teada) maraviroki AUC ↓ 14% maraviroki C _{12h} ↓ 10% maraviroki C _{max} ↓ 21%	Raltegraviiri (400 mg kaks korda ööpäevas ja 1200 mg üks kord ööpäevas) või maraviroki annust ei ole vaja kohandada.
C-HEPATIIDI VIIRUSVASTASED AINED		
<i>NS3/4A proteaasi inhibiitorid</i>		
Botsepreviir (raltegraviir 400 mg ühekordse annusena)	raltegraviiri AUC ↑ 4% raltegraviiri C _{12h} ↓ 25% raltegraviiri C _{max} ↑ 11% (koostoime mehhanism ei ole teada)	Raltegraviiri (400 mg kaks korda ööpäevas ja 1200 mg üks kord ööpäevas) või botsepreviiri annust ei ole vaja kohandada.
MIKROOBIDEVASTASED AINED		
<i>Mükobakteritevastased ained</i>		
Rifampitsiin (raltegraviir 400 mg ühekordse annusena)	raltegraviiri AUC ↓ 40% raltegraviiri C _{12h} ↓ 61% raltegraviiri C _{max} ↓ 38% (UGT1A1 indutseerimine)	Rifampitsiin vähendab raltegraviiri plasmakontsentratsiooni. Kui koosmanustamine rifampitsiiniga on vältimatu, võib kaaluda raltegraviiri (400 mg kaks korda ööpäevas) annuse kahekordistamist.
	Ülekantud 400 mg kaks korda ööpäevas uuringust	Samaaegne manustamine raltegraviiriga (1200 mg üks kord ööpäevas) ei ole soovitatav.
RAHUSTID		
Midasolaam (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	midasolaami AUC ↓ 8% midasolaami C _{max} ↑ 3%	Raltegraviiri (400 mg kaks korda ööpäevas ja 1200 mg üks kord ööpäevas) või midasolaami annust ei ole vaja kohandada. Antud tulemused näitavad, et raltegraviir ei inhibeeri ega indutseeri CYP3A4, seetõttu ei ole põhjust eeldada, et raltegraviir mõjutaks ravimite, mis on CYP3A4 substraadid, farmakokineetikat.

Ravimid terapeutiliste klasside kaupa	Koostoime (mehhanism, kui on teada)	Soovitused samaaegse kasutamise kohta
METALLIKATIOONI SISALDAVAD ANTATSIIDID		
Alumiinium- ja magneesium-hüdroksiidi sisaldav antatsiid (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	<p>raltegraviiri AUC ↓ 49%</p> <p>raltegraviiri C_{12h} ↓ 63%</p> <p>raltegraviiri C_{max} ↓ 44%</p> <p><u>2 tundi enne raltegraviiri</u></p> <p>raltegraviiri AUC ↓ 51%</p> <p>raltegraviiri C_{12h} ↓ 56%</p> <p>raltegraviiri C_{max} ↓ 51%</p> <p><u>2 tundi pärast raltegraviiri</u></p> <p>raltegraviiri AUC ↓ 30%</p> <p>raltegraviiri C_{12h} ↓ 57%</p> <p>raltegraviiri C_{max} ↓ 24%</p> <p><u>6 tundi enne raltegraviiri</u></p> <p>raltegraviiri AUC ↓ 13%</p> <p>raltegraviiri C_{12h} ↓ 50%</p> <p>raltegraviiri C_{max} ↓ 10%</p> <p><u>6 tundi pärast raltegraviiri</u></p> <p>raltegraviiri AUC ↓ 11%</p> <p>raltegraviiri C_{12h} ↓ 49%</p> <p>raltegraviiri C_{max} ↓ 10%</p> <p>(metallikatioonide kelaatimine)</p>	Alumiiniumi ja magneesiumi sisaldavad antatsiidid vähendavad raltegraviirisaldust plasmas. Raltegraviiri (400 mg kaks korda ööpäevas ja 1200 mg üks kord ööpäevas) manustamine koos alumiiniumi ja/või magneesiumi sisaldavate antatsiididega ei ole soovitatav.
Alumiinium/magneesium-hüdroksiidi sisaldav antatsiid (raltegraviir 1200 mg ühekordse annusena)	<p><u>12 tundi pärast raltegraviiri</u></p> <p>raltegraviiri AUC ↓ 14%</p> <p>raltegraviiri C_{24h} ↓ 58%</p> <p>raltegraviiri C_{max} ↓ 14%</p> <p>(metalliioonide kelaatimine)</p>	
Kaltsiumkarbonaati sisaldav antatsiid (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	<p>raltegraviiri AUC ↓ 55%</p> <p>raltegraviiri C_{12h} ↓ 32%</p> <p>raltegraviiri C_{max} ↓ 52%</p> <p>(metallikatioonide kelaatimine)</p>	Raltegraviiri (400 mg kaks korda ööpäevas) annust ei ole vaja kohandada.
Kaltsiumkarbonaati sisaldav antatsiid (raltegraviir 1200 mg ühekordse annusena)	<p>raltegraviiri AUC ↓ 72%</p> <p>raltegraviiri C_{24h} ↓ 48%</p> <p>raltegraviiri C_{max} ↓ 74%</p> <p><u>12 tundi pärast raltegraviiri</u></p> <p>raltegraviiri AUC ↓ 10%</p> <p>raltegraviiri C_{24h} ↓ 57%</p> <p>raltegraviiri C_{max} ↓ 2%</p> <p>(metalliioonide kelaatimine)</p>	Raltegraviiri (1200 mg üks kord ööpäevas) samaaegne manustamine ei ole soovitatav.

Ravimid terapeutiliste klasside kaupa	Koostoime (mehhanism, kui on teada)	Soovitused samaaegse kasutamise kohta
Teised METALLKATIOONID		
Rauasoolad	Oodatav: raltegraviiri AUC ↓ (metallkatioonide kelaatimine)	Samaaegsel manustamisel rauasooladega on oodata raltegraviiri plasmakontsentratsioonide vähenemist; rauasoolade võtmine vähemalt kahetunnise vahega pärast raltegraviiri manustamist võib aidata seda toimet vähendada.
H2-BLOKAATORID JA PROOTONPUMBA INHIBIITORID		
Omeprasool (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↑ 37% raltegraviiri C _{12h} ↑ 24% raltegraviiri C _{max} ↑ 51% (lahustuvus suurenes)	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada (400 mg kaks korda ööpäevas ja 1200 mg üks kord ööpäevas).
Famotidiin (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↑ 44% raltegraviiri C _{12h} ↑ 6% raltegraviiri C _{max} ↑ 60% (lahustuvus suurenes)	
Mao pH-d muutvad ained: prootonpumba inhibiitorid (nt omeprasool), H ₂ blokaatorid (nt famotidiin, ranitidiin, tsimetidiin) (raltegraviir 1200 mg)	Populatsiooni farmakokineetika uuring näitas, et mao pH-d muutvate ainete mõju raltegraviiri farmakokineetikale oli minimaalne (suhtelise biosaadavuse 8,8% vähenemine) ja ei olnud statistiliselt ega kliiniliselt oluline. (Ravimi lahustuvuse suurenemine)	
HORMONAALSED KONTRATSEPTIIVID		
Etüüülöstradiol Norelgestromiin (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	etüüülöstradioli AUC ↓ 2% etüüülöstradioli C _{max} ↑ 6% norelgestromiini AUC ↑ 14% norelgestromiini C _{max} ↑ 29%	Raltegraviiri (400 mg kaks korda ööpäevas ja 1200 mg üks kord ööpäevas) ega (östrogeeni ja/või progesterooni sisaldavate) hormonaalsete kontratseptiivide annust ei ole vaja kohandada.
OPIOIDSED ANALGEETIKUMID		
Metadoon (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	metadooni AUC ↔ metadooni C _{max} ↔	Raltegraviiri (400 mg kaks korda ööpäevas ja 1200 mg üks kord ööpäevas) või metadooni annust ei ole vaja kohandada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiri kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseduse tulemuste prospektiivsed andmed) raltegraviiri ekspositsiooniga 400 mg kaks korda ööpäevas esimese trimestri ajal näitab, et

ravim ei põhjusta väärenguid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseduse tulemuste prospektiivsed andmed) raltegraviiri ekspositsiooniga 400 mg kaks korda ööpäevas teise ja/või kolmanda trimestri ajal näitab, et loote-/neonataalse toksilisuse risk ei ole suurenenud.

1200 mg raltegraviiri ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Retroviirusvastaste ravimite rasedusregister

Et jälgida raltegraviiri rasedusaegse tahtmatu kasutamise mõju emale ja lootele, on loodud retroviirusvastaste ravimite rasedusregister. Arste kutsutakse üles registreerima patsiente sellesse registrisse.

Otsustades kasutada retroviirusvastaseid aineid HIV-infektsiooni raviks rasedatel ja seejärel vähendamaks HIV-i vertikaalse ülekandumise riski vastsündinule, tuleb üldise reeglina arvesse võtta nii loomkatsete andmeid kui ka kliinilist kogemust rasedatel, et iseloomustada loote ohutust.

Imetamine

Raltegraviir/metaboliidid erituvad rinnapiima sellisel määral, mis tõenäoliselt mõjutab vastsündinut/imikut. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et raltegraviir/metaboliidid erituvad piima (täpsemalt vt lõik 5.3).

Riski vastsündinule/väikelapsele ei saa välistada.

HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata last rinnaga toita, et vältida HIV-i ülekandumist.

Fertiilsus

Isastel ja emastel rottidel ei täheldatud mõju viljakusele annustega kuni 600 mg/kg/ööpäevas, mis ületas 3-kordselt inimeste plasmakontsentratsiooni soovitatud annuste korral.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõnedel patsientidel on raltegraviiri sisaldava raviskeemi kasutamisel täheldatud peeringlust. Peeringlus võib mõjutada mõnede patsientide autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes manustati 400 mg raltegraviiri kaks korda ööpäevas kombinatsioonis fikseeritud või optimeeritud baasraviskeemidega varem ravi mittesaanud (N=547) ja varem ravi saanud (N=462) täiskasvanutele kuni 96 nädala jooksul. Veel 531 varem ravi mittesaanud täiskasvanule manustati 1200 mg raltegraviiri üks kord ööpäevas koos emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga kuni 96 nädala jooksul. Vt lõik 5.1.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks ravi ajal olid peavalu, iiveldus ja kõhuvalu. Kõige sagedamini teatatud tõsised kõrvaltoimed olid immuunsüsteemi rekonstitutsiooni sündroom ja lööve. Kõrvaltoimete tõttu raltegraviiriga ravi katkestamise sagedus oli kliinilistes uuringutes 5% või vähem.

Turuletulekujärgselt oli raltegraviiri annustega 400 mg kaks korda ööpäevas aeg-ajalt teatatud tõsiseks kõrvaltoimeks rabdomüolüüs.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Järgnevalt on organsüsteemi klasside kaupa loetletud kõrvaltoimed, mis olid uurijate arvates põhjuslikult seotud raltegraviiriga (üksinda või kombinatsioonis teise ART-iga), samuti turuletulekujärgselt tuvastatud kõrvaltoimed. Esinemissagedused on määratletud kui sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoimed Raltegraviir (üksinda või kombinatsioonis ART-iga)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	genitaalherpes, follikuliit, gastroenteriit, <i>herpes simplex</i> , herpesviirusinfektsioon, <i>herpes zoster</i> , gripp, lümfisõlme mädanik, nakkuslik mollusk (<i>molluscum contagiosum</i>), nasofarüingiit, ülemiste hingamisteede infektsioon
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Aeg-ajalt	nahapapilloom
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	aneemia, rauavaegusaneemia, lümfisõlme valu, lümfadenopaatia, neutropeenia, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	immuunsuse reaktivatsiooni sündroom, ravim tundlikkus, ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage Aeg-ajalt	söögiisu vähenemine kahheksia, suhkurtõbi, düslipideemia, hüperkolesteroleemia, hüperglükeemia, hüperlipideemia, hüperfaagia, söögiisu suurenemine, polüdipsia, keha rasvkoe häire
Psühhiaatrilised häired	Sage Aeg-ajalt	ebatavalised unenäod, unetus, õudusunenäod, ebataoline käitumine, depressioon vaimne häire, suitsiidikatse, ärevus, segasusseisund, masendus, raske depressioon, öine ärkamine, tuju muutus, paanikahoog, unehäired, suitsidaalsed mõtted, suitsidaalne käitumine (eriti patsientidel, kellel on anamneesis psühhiaatiline haigus)
Närvisüsteemi häired	Sage Aeg-ajalt	pearinglus, peavalu, psühhomotoorne hüperaktiivsus amneesia, karpaaltunneli sündroom, kognitiivne häire, tähelepanuhäire, posturaalne pearinglus, maitsehäire, liigunisuus, hüpesteesia, letargia, mälu halvenemine, migreen, perifeerne neuropaatia, paresteesia, somnolentsus, pingepeavalu, treemor, halva kvaliteediga uni
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	nägemise halvenemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage Aeg-ajalt	vertiigo tinnitus
Südame häired	Aeg-ajalt	südamepekslemine, siinusbradükardia, ventrikulaarsed ekstrasüstolid
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	kuumahood, hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	häälekähedus, ninaverejooks, ninakinnisus

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoimed Raltegraviir (üksinda või kombinatsioonis ART-iga)
Seedetrakti häired	Sage Aeg-ajalt	meteorism, kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhupuhitus, iiveldus, oksendamine, düspepsia gastriit, ebamugavustunne kõhus, ülakõhuvalu, tundlikkus kõhu piirkonnas, ebamugavustunne pära piirkonnas, kõhukinnisus, suukuivus, ebamugavustunne ülakõhus, erosiivne duodeniit, rõhatised, gastroösofageaalne reflukshaigus, gingiviit, glossiit, valulik neelamine, äge pankreatiit, peptiline haavand, pärasoole verejooks
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	hepatiit, maksasteatoos, alkoholi põhjustatud maksapõletik, maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage Aeg-ajalt	lööve akne, alopeetsia, akneformne dermatiit, kuiv nahk, erüteem, näo kõhnumine, hüperhidroos, lipoatroofia, omandatud lipodüstroofia, lipoüpertroofia, öine higistamine, pruriigo, sügelus, generaliseerunud sügelus, makulaarne lööve, makulopapuloosne lööve, sügelev lööve, naha põletik, urtikaaria, kseroderma, Stevensi-Johnsoni sündroom, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	liigesevalu, artriit, seljavalu, küljevalu, lihas-skeleti valu, lihasvalu, kaelavalu, osteopeenia, jäsemevalu, kõõlusepõletik, rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	neerupuudulikkus, nefriit, neerukivitõbi, nüktuuria, neerutsüst, neerukahjustus, tubulointerstitsiaalne nefriit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	erektsioonihäired, günekomastia, menopausi sümptomid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage Aeg-ajalt	asteenia, väsimus, palavik ebamugavustunne rindkeres, külmavärinad, näo turse, rasvkoe hulga suurenemine, närvilisus, ebamugavustunne, lõuaalune kõvastumus, perifeerne ödeem, valu

Varem ravi saanud patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes täheldati löövet (sõltumata põhjusest) raltegraviiri ja darunaviiri sisaldavate raviskeemidega sagedamini kui raltegraviiri ilma darunaviirita või darunaviiri ilma raltegraviirita sisaldavate raviskeemide puhul. Uurija hinnangul ravimiga seotud lööbe esines sarnase sagedusega. Lööbe (kõik põhjused) ekspositsiooni järgi kohandatud esinemissagedused olid vastavalt 10,9; 4,2 ja 3,8 100 patsiendiaasta kohta ning ravimiga seotud lööbe puhul vastavalt 2,4; 1,1 ja 2,3 100 patsiendiaasta kohta. Kliinilistes uuringutes ilmnunud lööbed olid kerge kuni keskmise raskusega ning nende tõttu ei olnud vaja ravi katkestada (vt lõik 4.4).

B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsiendid

Kliinilistes uuringutes said ravi raltegraviiri ja teiste HIV-1 vastaste ainete kombinatsiooniga 79 B-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsienti, 84 C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsienti ja 8 B- ja C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsienti. Üldiselt oli B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsientidel raltegraviiri ohutusprofiil sarnane B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi viiruse koinfektsioonita patsientidega, kuigi ASAT-i ja ALAT-i tasemete kõrvalekalded olid mõnevõrra kõrgemad B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga alamrühmas.

ASAT-i, ALAT-i või üldbilirubiini ravieelsete väärtuste raskusastme halvenemist näitavaid 2. või kõrgema raskusastme laboratoorseid kõrvalekaldeid esines 96. nädalal varem ravi saanud patsientidel vastavalt 29%, 34% ja 13% HIV-d ja B- või C-hepatiiti põdevatest raltegraviiriga ravitud patsientidest võrreldes 11%, 10% ja 9%-ga kõikidest teistest raltegraviiriga ravitud patsientidest. ASAT-i, ALAT-i või üldbilirubiini ravieelsete väärtuste raskusastme halvenemist näitavaid 2. või kõrgema raskusastme laboratoorseid kõrvalekaldeid esines 240. nädalal varem ravi mittesaanud patsientidel vastavalt 22%, 44% ja 17% HIV-d ja B- või C-hepatiiti põdevatest raltegraviiriga ravitud patsientidest võrreldes 13%, 13% ja 5%-ga kõikidest teistest raltegraviiriga ravitud patsientidest.

Lapsed

ISENTRESS'i 600 mg tablette ei ole lastel uuritud (vt lõik 4.2).

Lapsed ja noorukid vanuses 2...18 eluaastat

Kaks korda ööpäevas manustatavat raltegraviiri on uuritud 126-l retroviirusvastast ravi saanud HIV-1 nakkusega lapsel ja noorukil vanuses 2...18 eluaastat kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ainete uuringus IMPAACT P1066 (vt lõigud 5.1 ja 5.2). 126 patsiendist 96 said raltegraviiri soovitatud annuses kaks korda ööpäevas.

Neil 96 lapsel ja noorukil olid raviainega seotud kõrvaltoimete sagedus, liik ja raskus 48 nädala jooksul võrreldavad täiskasvanutel täheldatuga.

Ühel patsiendil tekkisid raviainega seotud 3. astme kliinilised kõrvaltoimed psühhomotoorne hüperaktiivsus, käitumishäire ja insomnia. Ühel patsiendil tekkis 2. astme tõsine raviainega seotud kõrvaltoime allergiline lööve.

Ühel patsiendil tekkisid raviainega seotud kõrvalekalded laborianalüüside tulemustes (ASAT-i 4. astme ja ALAT-i 3. astme kõrvaltoime), mida loeti tõsisteks kõrvaltoimeteks.

4 nädala kuni alla 2 aasta vanused imikud ja väikelapsed

Kaks korda ööpäevas manustatavat raltegraviiri on uuritud ka 26-l HIV-1 nakkusega imikul ja väikelapsel vanuses 4 nädalat kuni alla 2 eluaasta kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ainete uuringus IMPAACT P1066 (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Neil 26 imikul ja väikelapsel olid ravimiga seotud kõrvaltoimete sagedus, liik ja raskus 48 nädala jooksul võrreldavad täiskasvanutel täheldatuga.

Ühel patsiendil tekkis tõsine raviainega seotud 3. astme allergiline lööve, mille tõttu ravi katkestati.

HIV-1 ekspositsiooniga vastsündinud

Uuringus IMPAACT P1110 (vt lõik 5.2) olid imikute uuringusse sobivuse kriteeriumiteks gestatsioonivanus vähemalt 37 nädalat ja kehakaal vähemalt 2 kg. Kuusteist (16) vastsündinut said esimesel 2 elunädalal kaks ISENTRESS'i annust ning 26 vastsündinut said 6 nädala jooksul igapäevaseid annuseid; kõiki lapsi jälgiti 24 nädalat. Ravimiga seotud kliinilisi kõrvaltoimeid ei esinenud, ravimiga seotud laboratoorseid kõrvaltoimeid esines kolmel juhul (üks oli mööduv 4. astme neutropeenia isikul, kes sai emalt lapsele ülekande teel zidovudiini sisaldavat profülaktikat (*prevention of mother to child transmission*, PMTCT), ning kahel juhul esines bilirubiini aktiivsuse tõus (üks 1. astme ja üks 2. astme tõus), mida ei peetud tõsiseks ja mis ei vajanud spetsiifilist ravi).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad spetsiifilised andmed raltegraviiri üleannustamise ravi kohta.

Üleannustamise korral on mõistlik rakendada tavalisi toetavaid meetmeid, nt imendumata ravimi eemaldamist seedetraktist, kliinilist jälgimist (sh elektrokardiogrammi tegemine), ja vajadusel alustada toetavat ravi. Tuleb arvestada, et raltegraviiri kasutatakse kliiniliselt kaaliumsoolana. Ei ole teada, mil määral on raltegraviir eemaldatav dialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, integraasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AJ01

Toimemehhanism

Raltegraviir on integraasi ahela ülekande inhibiitor, mis toimib inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) vastu. Raltegraviir inhibeerib integraasi (viiruse replikatsiooniks vajaliku HIV poolt kodeeritud ensüümi) katalüütilist aktiivsust. Integraasi inhibeerimine hoiab ära HIV genoomi kovalentse ühinemise peremeesraku genoomiga. HIV genoom, mis ei ühine peremeesraku genoomiga, ei saa juhtida uute infektsioosete viiruspartiklite produktsiooni, seega hoiab ühinemise inhibeerimine ära viirusinfektsiooni süvenemise.

Viirusvastane toime *in vitro*

Raltegraviir kontsentratsioonides 31 ± 20 nM viis HIV-1 replikatsiooni 95% inhibeerimiseni (IC₉₅) (võrreldes viirusega nakatatud ravimata kultuuriga) inimese T-lümfoidsetes rakukultuurides, mis olid nakatatud HIV-1 variandiga H9IIIB adapteerunud rakuliiniga. Lisaks sellele inhibeeris raltegraviir viiruse replikatsiooni mitogeen-aktiveeritud inimese perifeerse vere mononukleaarsete rakkude kultuurides, mis olid nakatatud HIV-1 erinevate primaarsete kliiniliste isolaatidega, sh 5 mitte-B alamtüübid, ja pöördtranskriptaasi inhibiitorite ja proteaasi inhibiitorite suhtes resistentsete isolaatidega. Ühes ühe tsükliga nakkuse katses inhibeeris raltegraviir 23 HIV isolaatide nakkust, mis hõlmas 5 mitte-B alamtüüpi ja 5 tsirkuleerivat rekombinantset vormi, mille IC₅₀ väärtused varieerusid 5...12 nM.

Resistentsus

Enamuse ebatõhusat raltegraviirravi saanud patsientidelt isoleeritud viiruste puhul oli tegemist kahest või enamast integraasi mutatsioonist tingitud suure resistentsusega raltegraviiri suhtes. Enamusel oli tegemist signatuurmutatsiooniga 155. aminohappe (N155 asendatud H-ga), 148. aminohappe (Q148

asendatud H, K või R-iga) või 143. aminohappe (Y143 asendatud H, C, või R-iga) osas koos ühe või enama täiendava integraasi mutatsiooniga (nt L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Signatuurmutatsioonid vähendavad viiruse tundlikkust raltegraviiri suhtes. Muude mutatsioonide lisandumine vähendab veelgi viiruse tundlikkust raltegraviiri suhtes. Resistentse väljakujunemise tõenäosust vähendasid sellised tegurid, nagu viiruskoopiate hulga väike algväärtus ja teiste aktiivsete retroviirusvastaste ravimite kasutamine. Mutatsioonid, millest on tingitud resistentsus raltegraviiri suhtes, põhjustavad üldjuhul ka resistentsust integraasi ahela ülekande inhibiitori elvitegraviiri suhtes. Mutatsioonid 143. aminohappe osas on seotud suurema resistentsusega raltegraviiri kui elvitegraviiri suhtes ja E92Q mutatsioon on seotud suurema resistentsusega elvitegraviiri kui raltegraviiri suhtes. Viirused, kus on mutatsioon 148. aminohappe osas koos ühe või enama muu raltegraviiri resistentsusmutatsiooniga, võivad olla kliiniliselt olulisel määral resistentsed ka dolutegraviiri suhtes.

Kliiniline kogemus

Raltegraviiri efektiivsus põhines kahe randomiseeritud topeltpimeda platseeboga kontrollitud uuringu (BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2, protokollid 018 ja 019) 96. nädala andmete analüüsi tulemustel retroviirusvastast ravi saanud HIV-1 nakatunud täiskasvanud patsientidel, randomiseeritud topeltpimeda aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringu (STARTMRK, protokoll 021) 240. nädala andmete analüüsi tulemustel retroviirusvastast ravi mittesaanud HIV-1 nakatunud täiskasvanud patsientidel ning 96-nädalase randomiseeritud topeltpimeda aktiivse kontrolliga uuringu (ONCEMRK, protokoll 292) andmete analüüsi tulemustel retroviirusvastast ravi mittesaanud HIV-1 nakatunud täiskasvanud patsientidel.

Efektiivsus

Varem ravi saanud täiskasvanud patsiendid (400 mg kaks korda ööpäevas)

BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2 (mitmekeskuselised randomiseeritud topeltpimedad platseebokontrolliga uuringud) hindasid raltegraviiri 400 mg kaks korda ööpäevas ohutust ja retroviirusvastast toimet võrreldes platseeboga kombinatsioonis optimeeritud foonraviga (OBT) HIV-infektsiooniga 16-aastastel või vanematel patsientidel, kellel oli dokumenteeritud resistentsus vähemalt ühe ravimi suhtes kõigis kolmes retroviirusvastaste ravimite rühmas (NRTI-d, NNRTI-d, PI-d). Enne randomiseerimist valis uurija OBT patsiendi varasema ravianamneesi, samuti ravieelsete genotüübilise ja fenotüübilise resistentsuse testide põhjal.

Patsientide demograafilised andmed (sugu, vanus ja rass) ja ravieelsed tunnused olid võrreldavad raltegraviiri 400 mg kaks korda ööpäevas ja platseebot saanud rühmades. Patsiendid olid eelnevalt kasutanud keskmiselt 12 retroviirusvastast ravimit keskmiselt 10 aasta jooksul. OBT-ks kasutati keskmiselt nelja retroviirusvastast ravimit.

48. nädala ja 96. nädala analüüside tulemused

Tabelis 2 on toodud uuringute BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2 kombineeritud püsivad tulemused (48. nädal ja 96. nädal) raltegraviiri soovitatava annuse 400 mg kaks korda ööpäevas kasutamisel.

Tabel 2
Efektiivsuse tulemused 48. ja 96. nädalal

BENCHMRK 1 ja 2 kombineeritud andmed	48 nädalat		96 nädalat	
	Raltegraviir 400 mg 2 x päevas + OBT (N = 462)	Platseebo + OBT (N = 237)	Raltegraviir 400 mg 2 x päevas + OBT (N = 462)	Platseebo + OBT (N = 237)
Patsientide %, kellele saavutati HIV-RNA < 400 koopiat/ml (95% CI)				
Kõik patsiendid [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 koopiat/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 ja	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 rakku/mm ³				
> 200 rakku/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Tundlikkuse skoor (GSS) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 ja üle selle	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Patsientide %, kellele saavutati HIV-RNA < 50 koopiat/ml				
Kõik patsiendid [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 koopiat/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 ja	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 rakku/mm ³				
> 200 rakku/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Tundlikkuse skoor (GSS) [§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 ja üle selle	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
CD4 rakkude arvu keskmine muutus, rakku/mm³ (95% CI)				
Kõik patsiendid [‡]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 koopiat/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 ja	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 rakku/mm ³				
> 200 rakku/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Tundlikkuse skoor (GSS) [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 ja üle selle	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebatõhususega: ravi enneaegselt katkestanud patsiendid on seejärel võrdsustatud ravivastuse puudumisega. Toodud on ravivastusega patsientide arv (%) ja seotud 95% usaldusintervall.

[‡] Prognostiliste faktorite analüüsimisel on viroloogilise vastuse puudumine edasi kantud patsientide protsendi arvutamisel, kellele saavutati <400 ja 50 koopiat/ml. CD4-arvu keskmise muutuse arvutamisel on viroloogilise vastuse puudumisel edasi kantud algtaseme väärtus.

[§] Genotüübiline tundlikkuse skoor (*Genotypic Sensitivity Score*, GSS) oli defineeritud kui optimaalses foonravis kasutatud suukaudsete retroviirusvastaste raviviiside üldarv, mille suhtes patsiendi viiruse isolaadil täheldati genotüübilise resistentsuse testis genotüübilist tundlikkust. Enfuvirtiidi kasutamisel OBT-s varasemalt enfuvirtiidi mittekasutanud patsientidel loeti see üheks aktiivseks ravimiks OBT-s. Sarnaselt loeti ka darunaviiri kasutamine OBT-s varasemalt darunaviiri mittesaanud patsientidel üheks aktiivseks ravimiks OBT-s.

Raltegraviiri toimet saavutas viroloogilise ravivastuse (HIV RNA < 50 koopiat/ml) 16. nädalal 61,7%, 48. nädalal 62,1% ja 96. nädalal 57,0% patsientidest (ravi mittelõpetanud võrdsustati ravivastuse puudumisega). Mõnedel patsientidel tekkis 16. ja 96. nädala vahel viiruskoopiate hulga suurenemine. Sellega seotud teguriteks on kõrge ravieelne viiruskoopiate hulk ja OBT, mis ei sisaldanud vähemalt ühte tugevatoimelist ravimit.

Üleminek raltegraviirile (400 mg kaks korda ööpäevas)

SWITCHMRK 1 & 2 (protokollid 032 ja 033) uuringutes hinnati HIV-nakkusega patsiente, kes said supressiivset (skriining HIV RNA < 50 koopiat/ml; stabiilne ravirežiim > 3 kuud) ravi 200 mg lopinaviiri (+) 50 mg ritonaviiriga (2 tabletti kaks korda ööpäevas), lisaks vähemalt 2 nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitorit, ja randomiseeriti neid 1 : 1, jätkamaks ravi lopinaviiri (+) ritonaviiriga (2 tabletti kaks korda ööpäevas) (vastavalt n = 174 ja n = 178) või asendades kombinatsiooni lopinaviir (+) ritonaviir 400 mg raltegraviiriga kaks korda ööpäevas (vastavalt n = 174 ja n = 176). Varem viroloogilise ebaõnnestumisega patsiente uuringusse ei võetud ning eelnevate retroviirusvastaste raviviiside arv ei olnud piiratud.

Need uuringud lõpetati 24. nädalal pärast esmase efektiivsuse analüüsi, kuna need ei näidanud, et raltegraviiri efektiivsus ei ole kehvem võrreldes kombinatsiooniga lopinaviir (+) ritonaviir. Mõlemas uuringus säilis 24. nädalal 84,4% raltegraviirirühma patsientidest HIV RNA pärssimine kuni vähem kui 50 koopiat/ml, võrreldes 90,6%-ga lopinaviiri (+) ritonaviirirühma patsientidega (katkestajad = ravi ebaõnnestumine). Teavet vajaduse kohta manustada raltegraviiri koos kahe teise toimeainega vt lõigust 4.4.

Varem ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid (400 mg kaks korda ööpäevas)

STARTMRK (mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuring) hindas raltegraviiri 400 mg (kaks korda ööpäevas) ohutust ja retroviirusvastast toimet võrreldes 600 mg efavirensiga (magamaminekul) varem ravi mittesaanud HIV-nakkusega patsientidel, kelle HIV RNA oli > 5000 koopiat/ml, kombinatsioonis emtritsitabiini (+) tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga. Randomiseerimine kihitati HIV RNA taseme mõõtmise (< 50 000 koopiat/ml ja > 50 000 koopiat/ml) ning B- või C-hepatiidi olemasolu (positiivne või negatiivne) järgi.

Patsientide demograafilised andmed (sugu, vanus ja rass) ning lähteandmed olid kaks korda ööpäevas 400 mg raltegraviiri ja magamamineku hetkel 600 mg efavirensi saavate patsientide rühmal võrreldavad.

48. nädala ja 240. nädala analüüside tulemused

Esmaste efektiivsuse tulemusnäitajate seisukohast oli 48 nädala järel HIV RNA < 50 koopiat/ml patsientide osakaal raltegraviiri saanud rühmal 241/280 (86,1%) ja efavirensi saanud rühmal 230/281 (81,9%). Ravi erinevus (raltegraviir – efavirens) oli 4,2% ning seotud 95% usaldusintervall (-1,9; 10,3), mis tõestab, et raltegraviir ei ole halvem efavirensist (mittehalvemuse p-väärtus < 0,001). 240. nädalal oli ravi erinevus (raltegraviir – efavirens) 9,5% ning seotud 95% usaldusintervall (1,7; 17,3). Soovitusliku annusena 400 mg raltegraviiri kaks korda ööpäevas saanud STARTMRK uuringu patsientide 48. nädala ja 240. nädala tulemused on toodud tabelis 3.

Tabel 3
Efektiivsuse tulemused 48. ja 240. nädalal

STARTMRK uuring	48 nädalat		240 nädalat	
	Raltegraviir 400 mg 2 x päevas (N = 281)	Efavirens 600 mg magama- minekul (N = 282)	Raltegraviir 400 mg 2 x päevas (N = 281)	Efavirens 600 mg magama- minekul (N = 282)
Patsientide %, kellel saavutati HIV-RNA < 50 koopiat/ml (95% CI)				
Kõik patsiendid [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 koopiat/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 ja ≤ 200 rakku/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 rakku/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Viiruse alatüüp klaad B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Mitte-klaad B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
CD4 rakkude arvu keskmine muutus, rakku/mm³ (95% CI)				
Kõik patsiendid [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 koopiat/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 ja ≤ 200 rakku/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 rakku/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Viiruse alamtüüp klaad B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Mitte-klaad B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebatõhususega: ravi enneaegselt katkestanud patsiendid on seejärel võrdsustatud ravivastuse puudumisega. Toodud on ravivastusega patsientide arv (%) ja seotud 95% usaldusintervall.

[‡] Prognostiliste faktorite analüüsimisel on virooloogilise vastuse puudumine edasi kantud patsientide protsendi arvutamisel, kellel saavutati < 50 ja 400 koopiat/ml. CD4-arvu keskmise muutuse arvutamisel on virooloogilise vastuse puudumisel edasi kantud algväärtus.

Märkus: analüüs põhineb olemasolevatel andmetel.

Raltegraviir ja efavirens manustati koos emtritsitabiini (+) tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga.

Varem ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid (1200 mg [2 x 600 mg] üks kord ööpäevas)
 ONCEMRK (mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuring; protokoll 292) hindas 1200 mg raltegraviiri (üks kord ööpäevas) + emtritsitabiini (+) tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ohutust ja retroviirusvastast toimet võrreldes 400 mg raltegraviiriga (kaks korda ööpäevas) varem ravi mittesaanud HIV-nakkusega patsientidel, kelle HIV RNA oli > 1000 koopiat/ml, kombinatsioonis emtritsitabiini (+) tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga. Randomiseerimine kihitati HIV RNA taseme mõõtmise (≤ 100 000 koopiat/ml ja > 100 000 koopiat/ml) ning B- või C-hepatiidi olemasolu (positiivne või negatiivne) järgi.

Patsientide demograafilised andmed (sugu, vanus ja rass) ning lähteandmed olid üks kord ööpäevas 1200 mg raltegraviiri ja kaks korda ööpäevas 400 mg raltegraviiri saavate patsientide rühmades võrreldavad.

48. ja 96. nädala analüüsi tulemused

Esmaste efektiivsuse tulemusnäitajate seisukohast oli 48 nädala järel HIV RNA < 40 koopiat/ml patsientide osakaal 1200 mg raltegraviiri üks kord ööpäevas saanud rühmal 472/531 (88,9%) ja 400 mg raltegraviiri kaks korda ööpäevas saanud rühmal 235/266 (88,3%). Ravi erinevus (raltegraviir 1200 mg üks kord ööpäevas - raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas) oli 0,5% ning seotud 95%

usaldusintervall (-4,2; 5,2), mis tõestab, et raltegraviir 1200 mg üks kord ööpäevas ei ole halvem raltegraviirist 400 mg kaks korda ööpäevas.

96. nädalal oli patsientide osakaal, kes saavutas HIV RNA < 40 koopiat/ml, 433/531 (81,5%) 1200 mg raltegraviiri üks kord ööpäevas saanute rühmas ja 213/266 (80,1%) 400 mg raltegraviiri kaks korda ööpäevas saanute rühmas. Ravi erinevus (raltegraviir 1200 mg üks kord ööpäevas - raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas) oli 1,5% ning seotud 95% usaldusintervall (-4,4; 7,3). ONCEMRK uuringu 48. nädala ja 96. nädala tulemused on toodud tabelis 4.

Tabel 4
Efektiivsuse tulemused 48. ja 96. nädalal

ONCEMRK uuring	48 nädalat		96 nädalat	
	Raltegraviir 600 mg (1200 mg üks kord ööpäevas) (N = 531)	Raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas (N = 266)	Raltegraviir 600 mg (1200 mg üks kord ööpäevas) (N = 531)	Raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas (N = 266)
Patsientide protsent, kellel saavutati HIV-RNA < 40 koopiat/ml (95 % CI)				
Kõik patsiendid [†]	88,9 (85,9; 91,4)	88,3 (83,9; 91,9)	81,5 (78,0; 84,8)	80,1 (74,8; 84,7)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA	86,7 (80,0; 91,8)	83,8 (73,4; 91,3)	84,7 (77,5; 90,3)	82,9 (72,0; 90,8)
> 100 000 koopiat/ml	97,2 (94,9; 98,7)	97,7 (94,3; 99,4)	91,9 (88,5; 94,5)	93,0 (89,1; 97,1)
≤ 100 000 koopiat/ml				
CD4 arv ≤ 200 rakku/mm ³	85,1 (74,3; 92,6)	87,9 (71,8; 96,6)	79,0 (66,8; 88,3)	80 (61,4; 92,3)
> 200 rakku/mm ³	95,6 (93,2; 97,3)	94,5 (90,6; 97,1)	91,4 (88,3; 93,9)	92,2 (87,6; 95,5)
Viiruse alamtüüp klaad 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)
Mitte-klaad 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)
CD4 rakkude arvu keskmine muutus (95 % CI), rakku/mm³				
Kõik patsiendid [‡]	232 (215; 249)	234 (213; 255)	262 (243; 280)	262 (236; 288)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA	276 (245; 308)	256 (218; 294)	297 (263; 332)	281 (232; 329)
> 100 000 koopiat/ml	214 (194; 235)	225 (199; 251)	248 (225; 270)	254 (224; 285)
≤ 100 000 koopiat/ml				
CD4 arv ≤ 200 rakku/mm ³	209 (176; 243)	209 (172; 245)	239 (196; 281)	242 (188; 296)
> 200 rakku/mm ³	235 (216; 255)	238 (214; 262)	265 (245; 286)	265 (237; 294)
Viiruse alamtüüp klaad B	232 (209; 254)	240 (213; 266)	270 (245; 296)	267 (236; 297)
Mitte-klaad B	233 (205; 261)	226 (191; 261)	246 (219; 274)	259 (211; 307)
[†] Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebatõhususega: ravi enneaegselt katkestanud patsiendid on seejärel võrdsustatud ravivastuse puudumisega. Toodud on ravivastusega patsientide arv (%) ja seotud 95% usaldusintervall (CI). [‡] Prognostiliste faktorite analüüsimisel on viroloogilise vastuse puudumine edasi kantud patsientide protsendi arvutamisel, kellel saavutati < 40 koopiat/ml. CD4-arvu keskmise muutuse arvutamisel on viroloogilise vastuse puudumisel edasi kantud algväärtus. Raltegraviir 1200 mg üks kord ööpäevas ja raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas manustati koos emtritsitabiini (+) tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga.				

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Nagu näitas tervetel vabatahtlikel tühja kõhuga ühekordsete suukaudsete annuste manustamine, imendub raltegraviir kiiresti, t_{max} on ligikaudu 3 tundi. Raltegraviiri AUC ja C_{max} suurenevad proportsionaalselt annusega vahemikus 100...1600 mg. Raltegraviiri C_{12h} suureneb proportsionaalselt annusega vahemikus 100...800 mg ja veidi vähem kui proportsionaalselt annusega vahemikus 100...1600 mg.

Kaks korda ööpäevas manustamisel saabub farmakokineetiline püsiseisund kiiresti, ligikaudu esimese 2 ravipäeva jooksul. AUC ja C_{max} suurenemine on vähene või puudub ning C_{12h} suureneb vähesel määral. Raltegraviiri absoluutne biosaadavus ei ole kindlaks tehtud.

Ka üks kord ööpäevas manustatav 1200 mg raltegraviir imendub kiiresti, T_{max} mediaaniga ligikaudu 1,5 kuni 2 tundi tühja kõhu seisundis ning moodustab teravama imendumistipu koos kõrgema C_{max} väärtusega võrreldes kaks korda ööpäevas manustatava raltegraviiriga (1 x 400 mg tablett kaks korda ööpäevas). Lisaks, võrreldes raltegraviiri 400 mg ravimvormiga on raltegraviiri 600 mg ravimvormil, mida kasutatakse 1200 mg (2 x 600 mg) annuse manustamiseks üks kord ööpäevas raviskeemiga, suhteliselt suurem biosaadavus (21 kuni 66% võrra). Mõlemast ravimvormist omastatud raltegraviiri süsteemne farmakokineetika pärast imendumist on sarnane. Üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiriga saavutati patsientidel tasakaaluseisundi AUC_{0-24} 53,7 h· μ M, C_{24h} 75,6 nM ning T_{max} mediaan 1,50 h.

Kaks korda ööpäevas manustatavat 400 mg raltegraviiri võib manustada koos toiduga või ilma. HIV-positiivsete patsientidega läbi viidud kesketes ohutuse ja tõhususe uuringutes manustati raltegraviiri söögiaegadest sõltumatult. Raltegraviiri mitme annuse manustamine pärast mõõduka rasvasisaldusega einet ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral raltegraviiri AUC-d, mis suurenes 13% võrreldes manustamisega tühjale kõhule. Mõõduka rasvasisaldusega toidu järel manustatuna oli raltegraviiri C_{12h} 66% suurem ja C_{max} 5% suurem võrreldes manustamisega tühjale kõhule. Raltegraviiri manustamisel suure rasvasisaldusega eine järel suurenesid AUC ja C_{max} ligikaudu 2 korda ja C_{12h} 4,1 korda. Raltegraviiri manustamisel vähese rasvasisaldusega eine järel vähenesid AUC ja C_{max} vastavalt 46% ja 52%; C_{12h} jäi üldjoontes samaks. Paistab, et toit suurendab raltegraviiri farmakokineetilist varieeruvust võrreldes tühja kõhuga.

Raltegraviiri 600 mg tabletid (2 x 600 mg üks kord ööpäevas) võib manustada koos toiduga või ilma. Uuringus toidu mõju kohta ühekordsele annusele näidati, et rasvarikka ja rasvavaese toidu mõju üks kord ööpäevas manustatavale 1200 mg annusele oli sarnane või nõrgem võrreldes 400 mg annusega kaks korda ööpäevas. Raltegraviiri 1200 mg annuse manustamisel üks kord ööpäevas koos rasvavaese einega oli tulemuseks $AUC_{0-\infty}$ 42% vähenemine, C_{max} 52% vähenemine ja C_{24h} 16% vähenemine. Manustamisel koos rasvarikka einega oli tulemuseks $AUC_{0-\infty}$ 1,9% suurenemine, C_{max} 28% vähenemine ja C_{24h} 12% vähenemine.

Üldiselt täheldati raltegraviiri farmakokineetikas märkimisväärset varieeruvust. BENCHMRK 1-s ja BENCHMRK 2-s täheldatud C_{12h} korral oli variatsioonikoefitsient (*coefficient of variation, CV*) inimestevahelisel varieeruvusel 212% ja individuaalsel varieeruvusel 122%. Varieeruvuse põhjusteks võivad olla erinevused, mis on tingitud raltegraviiri manustamisest koos toidu ja teiste ravimitega.

Jaotumine

Raltegraviiri seonduvus inimese plasmavalkudega on ligikaudu 83% kontsentratsioonivahemikus 2...10 μ M.

Rottidel läbis raltegraviir kergesti platsentat, kuid ei tunginud olulisel määral ajju.

Kahes uuringus, kus HIV-1 infektsiooniga patsiendid said 400 mg raltegraviiri kaks korda ööpäevas, oli raltegraviir tserebrospinaalvedelikus kergesti kindlaks tehtav. Esimeses uuringus (n=18) oli tserebrospinaalvedeliku kontsentratsiooni mediaan 5,8% (vahemik 1 kuni 53,5%) vastavast plasmakontsentratsioonist. Teises uuringus (n=16) oli tserebrospinaalvedeliku kontsentratsiooni mediaan 3% (vahemik 1 kuni 61%) vastavast plasmakontsentratsioonist. Need näitajate mediaanid on ligikaudu 3 kuni 6 korda madalamad kui raltegraviiri vaba plasmafraktsioon.

Biotransformatsioon ja eritumine

Raltegraviiri näiline terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 9 tundi, põhiosa AUC-ist annab lühem α -faasi poolväärtusaeg (~ 1 tund). Pärast radioloogiliselt märgistatud raltegraviiri suukaudse annuse manustamist eritus annusest ligikaudu 51% roojaga ja 32% uriiniga. Roojas leidis ainult raltegraviiri, millest enamik on tõenäoliselt saadud sapiga eritunud raltegraviir-glükuronidi hüdroolüüsil, nagu

täheldati prekliinilistes uuringutes. Uriinis tehti kindlaks kaks komponenti, nimelt raltegraviir ja raltegraviir-glükuroniid, mis moodustasid vastavalt ligikaudu 9% ja 23% annusest. Põhiline ringlev komponent oli raltegraviir, mis moodustas ligikaudu 70% kogu radioaktiivsusest; ülejäänud radioaktiivsuse plasmas moodustas raltegraviir-glükuroniid. Isovorm-selektiivseid keemilisi inhibiitoreid ja cDNA-ekspressioneeritud UDP-glükuronültransferaase (UGT) kasutanud uuringud näitavad, et UGT1A1 on põhiline raltegraviir-glükuroniidi moodustumise eest vastutav ensüüm. Seega andmed näitavad, et raltegraviiri eritumise põhiline mehhanism inimestel on UGT1A1-vahendatud glükuronisatsioon.

UGT1A1 polümorfism

30 *28/*28 genotüübiga isiku võrdluses 27 metsik-tüüpi genotüübiga isikuga oli AUC-i geomeetriline keskmine 90% usaldusvahemikuga 1,41 (0,96; 2,09) ja C_{12h} geomeetriline keskmine oli 1,91 (1,43; 2,55). Annuse kohandamist ei peeta vajalikuks isikutel, kel on geneetilise polümorfismi tõttu vähenenud UGT1A1 aktiivsus.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Ravimvormide võrdlusuuringu järgi tervetel täiskasvanud vabatahtlikel on närimistablett ja suukaudse suspensiooni graanulid suurema suukaudse biosaadavusega kui 400 mg tablett. Selles uuringus viis närimistableti manustamine rohke rasvasisaldusega einega keskmiselt AUC-i vähenemiseni 6%, C_{max}-i vähenemiseni 62% ja C_{12h}-i suurenemiseni 188% võrreldes manustamisega tühjale kõhule. Närimistableti manustamine rohke rasvasisaldusega einega ei mõjuta raltegraviiri farmakokineetikat kliiniliselt tähendusrikkal määral ja närimistabletti võib manustada sõltumata toidust. Toidu mõju suukaudse suspensiooni graanulite ravimvormile ei ole uuritud.

Tabelis 5 on esitatud farmakokineetilised näitajad 400 mg tablettidele, närimistablettidele ja suukaudse suspensiooni graanulitele kehakaalu järgi.

Tabel 5

Raltegraviiri farmakokineetilised näitajad uuringus IMPAACT P1066 pärast lõigus 4.2 mainitud annuste manustamist (välja arvatud vastsündinud)

Kehakaal	Ravimvorm	Annus	N*	Geomeetriline keskmine (%CV†) AUC_{0-12h} (µM•h)	Geomeetriline keskmine (%CV†) C_{12h} (nM)
≥ 25 kg	Õhukese polümeerikattega tablett	400 mg kaks korda ööpäevas	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥ 25 kg	Närimistablett	Annustamine kehakaalu järgi, vt närimistableti annustamistabelid	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 kuni alla 25 kg	Närimistablett	Annustamine kehakaalu järgi, vt närimistableti annustamistabelid	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 kuni alla 20 kg	Suukaudne suspensioon	Annustamine kehakaalu järgi, vt suukaudse suspensiooni graanulite annustamistabel	19	24,5 (43%)	113 (69%)

* Lõpuks soovitatava annusega põhjalikke farmakokineetilisi tulemusi omanud patsientide arv.
† Geomeetriline variatsioonikoefitsient.

Eakad

Uuritud vanusevahemikus ei täheldatud vanuse kliiniliselt olulist mõju kaks korda ööpäevas manustatava 400 mg raltegraviiri farmakokineetikale. Vanus ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju raltegraviiri farmakokineetikale ONCEMRK'is uuritud vanusevahemikus üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiriga (2 x 600 mg).

Sugu, rass, etniline kuuluvus ja kehamassiindeks

Kaks korda ööpäevas manustatava 400 mg raltegraviiri puhul ei täheldatud täiskasvanutel soolisi, rassilisi, etnilisest kuuluvusest või kehakaalust tulenevaid kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi ning kliiniliselt olulist mõju raltegraviiri farmakokineetikale ei tuvastatud. Üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiri (2 x 600 mg) puhul näitas populatsiooni farmakokineetika analüüs, et sugu, rass, etniline kuuluvus ja kehakaal ei omanud kliinilist tähendust.

Neerukahjustus

Vähesel määral eritub raltegraviir muutumatul kujul neerude kaudu. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi raske neerupuudulikkusega patsientide ja tervete isikute vahel ei ole täiskasvanutel täheldatud (vt 400 mg kaks korda ööpäevas ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2). Kuna ei ole teada, mil määral on raltegraviir dialüüsitav, tuleb ravimi manustamist enne dialüüsi vältida. Üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiriga ei ole neerukahjustuse uuringuid läbi viidud, kuid kaks korda ööpäevas manustatava 400 mg raltegraviiri tabletiga tehtud uuringu tulemuste alusel ei ole kliiniliselt olulist mõju oodata.

Maksakahjustus

Raltegraviiri eliminatsioon toimub peamiselt glükuronisatsiooni teel maksas. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi mõõduka maksapuudulikkusega patsientide ja tervete isikute vahel ei ole täiskasvanutel täheldatud. Raske maksapuudulikkuse mõju raltegraviiri farmakokineetikale ei ole uuritud (vt 400 mg kaks korda ööpäevas ravimi omaduste kokkuvõte, lõigud 4.2 ja 4.4). Üks kord ööpäevas manustatava 1200 mg raltegraviiriga ei ole maksakahjustuse uuringuid läbi viidud, kuid kaks korda ööpäevas manustatava 400 mg raltegraviiri tabletiga tehtud uuringu tulemuste alusel ei ole kerge ja mõõduka maksakahjustuse korral kliiniliselt olulist mõju oodata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hiirtel, rottidel, koertel ja küülikutel on läbi viidud raltegraviiri mittekliinilised uuringud, kaasa arvatud farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, arengutoksilisuse ja juveniilse toksilisuse uuringud. Kliinilistest annustest piisavalt suuremate annuste korral ei täheldatud kahjulikku toimet inimesele.

Mutageensus

In vitro mikrobiaalse mutageneesi (Amesi) testide, DNA lõhustamise *in vitro* leeliselise elueerimise testide ning *in vitro* ja *in vivo* kromosoomi aberratsiooni testide põhjal ei ole mutageensusu või genotoksilisuse ilminguid täheldatud.

Kartsinogeensus

Raltegraviiri kartsinogeensusuuring hiirtel ei näidanud mingit kartsinogeenset potentsiaali. Suurimate annuste juures 400 mg/kg ööpäevas emastele ja 250 mg/kg ööpäevas isastele hiirtele oli süsteemne ekspositsioon samasugune nagu kliinilise annusega 1200 mg üks kord ööpäevas. Rottidel avastati nina/ninaneelu kasvaja (lamerakuline vähk) annuste korral 300 mg/kg ja 600 mg/kg ööpäevas emastel ning 300 mg/kg ööpäevas isastel rottidel. Selle kasvaja põhjuseks võis olla ravimi paikne ladestumine ja/või aspireerimine nina/ninaneelu limaskestale suukaudse toitumise korral ning sellele järgnev krooniline ärritus ja põletik. Siiski on tõenäoline, et ettenähtud kliinilisel kasutamisel ei ole see oluline. Mittetäheldatava kahjuliku toime taseme (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) juures oli süsteemne ekspositsioon sama mis kliinilise annusega 1200 mg üks kord ööpäevas. Standardsed genotoksilisuse uuringud mutageensusu ja klastogeensusu hindamiseks olid negatiivsed.

Arengutoksilisus

Rottidel ja küülikutel läbi viidud arengutoksilisuse uuringutes ei täheldatud raltegraviiril teratogeenset toimet. Lisaroiete (normaalse arenguprotsessi variant) esinemissageduse vähest suurenemist täheldati roti loodetel, kui emasloomade raltegraviiri ekspositsioon ületas 4,4 korda ekspositsiooni, mis esineb inimestel soovitatava annuse (RHD, *recommended human dose*) kasutamisel (AUC_{0-24h} põhjal).

Arenguhäireid ei täheldatud, kui ekspositsioon ületas 3,4 korda RHD kasutamisel inimestel esinevat ekspositsiooni. Samaseid toimeid küülikutel ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

- Mikrokristalliline tselluloos
- Hüpromelloos 2910
- Magneesiumstearaat
- Naatriumkroskarmelloos

Tableti kate

- Laktoosmonohüdraat
- Hüpromelloos 2910
- Titaandioksiid
- Triatsetiin
- Kollane raudoksiid
- Must raudoksiid

Tablett võib sisaldada karnaubavaha jälgi.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida pudel tihedalt suletuna, koos kuivatusainega niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on lastekindel polüpropüleenkork, kaitsetihend ja sees kuivatusaine silikageel.

Ravim on saadaval kahe pakendi suurusena: 1 pudel 60 tabletiga ja mitmikpakend, milles on 180 (3 pudelit, igas 60) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20/12/2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14/05/2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ISENTRESS 25 mg närimistabletid
ISENTRESS 100 mg närimistabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga närimistablett sisaldab 25 mg raltegraviiri (kaaliumsoolana).
Iga närimistablett sisaldab 100 mg raltegraviiri (kaaliumsoolana).

Teadaolevat toimet omavad abiained (25 mg)

Üks närimistablett sisaldab kuni: 0,54 mg fruktoosi, 0,47 mg aspartaami (E951), 3,5 mg sahharoosi ja 1,5 mg sorbitooli (E420).

Teadaolevat toimet omavad abiained (100 mg)

Üks närimistablett sisaldab kuni: 1,07 mg fruktoosi, 0,93 mg aspartaami (E951), 7 mg sahharoosi ja 2,9 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Närimistablett.

25 mg närimistablett

Helekollane ümmargune närimistablett, mille ühel küljel on MSD korporatsiooni logo ja teisel küljel „473“.

100 mg närimistablett

Heleoranž ovaalne närimistablett, mille mõlemal küljel on poolitusjoon ja ühel küljel on MSD korporatsiooni logo ja „477“ ning teine külg on ilma märgistusega.
Tableti saab jagada võrdseteks 50 mg annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ISENTRESS kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega on näidustatud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks (vt lõigud 4.2, 4.4, 5.1 ja 5.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega arst.

Annustamine

ISENTRESS'i tuleb kasutada kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste raviviisidega (*anti-retroviral therapies*, ART) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Närimistablettide maksimumannus on 300 mg kaks korda ööpäevas.

Kuna ravimvormide farmakokineetilised profiilid on erinevad, siis ei tohi 400 mg tablette ega 600 mg tablette asendada närimistablettide ega suukaudse suspensiooni graanulitega (vt lõik 5.2).

Närimistablette ja suukaudse suspensiooni graanuleid ei ole uuritud HIV-nakkusega noorukitel (vanuses 12...18 aastat) ega täiskasvanutel.

Lapsed

Lapsed kehakaaluga vähemalt 11 kg: närimistableti kehakaalust lähtuv annus maksimaalselt kuni 300 mg kaks korda ööpäevas nii, nagu on täpsustatud tabelites 1 ja 2. Närimistablette on saadaval tugevustes 25 mg ja poolitusjoonega 100 mg.

Vt lõigust 5.2 piiratud andmeid, millel need annustamise soovitusel põhinevad.

Tabel 1

ISENTRESS'i närimistablettide soovitatav annus* lastele kehakaaluga vähemalt 25 kg

Kehakaal (kg)	Annus	Närimistablettide arv
25 kuni alla 28	150 mg kaks korda ööpäevas	1,5 x 100 mg [†] kaks korda ööpäevas
28 kuni alla 40	200 mg kaks korda ööpäevas	2 x 100 mg kaks korda ööpäevas
Vähemalt 40	300 mg kaks korda ööpäevas	3 x 100 mg kaks korda ööpäevas

* Närimistableti kehakaalust lähtuvad annustamissoovitused põhinevad ligikaudsel annusel 6 mg/kg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.2).
[†] 100 mg närimistableti saab jagada võrdseteks 50 mg annusteks. Siiski tuleb võimalusel tablettide poolitamist vältida.

Kui vanus on vähemalt 4 nädalat ja kehakaal vähemalt 3 kg kuni alla 25 kg: kehakaalust lähtuv annustamine, nagu on täpsustatud tabelis 2.

Patsientidel kehakaaluga 11...20 kg võib kasutada kas närimistabletti või suukaudset suspensiooni, nagu on täpsustatud tabelis 2. Patsiendid võivad kasutada suukaudset suspensiooni seni, kuni nende kehakaal on alla 20 kg. Vastav annustamine vt tabel 2 (vt lõik 5.1).

Tabel 2

ISENTRESS'i suukaudse suspensiooni graanulite ja närimistablettide soovitatav annus* vähemalt 4 nädala vanustele lastele kehakaaluga 3 kuni 25 kg

Kehakaal (kg)	Manustatav suspensiooni maht (annus)	Närimistablettide arv
3 kuni alla 4	2,5 ml (25 mg) kaks korda ööpäevas	
4 kuni alla 6	3 ml (30 mg) kaks korda ööpäevas	
6 kuni alla 8	4 ml (40 mg) kaks korda ööpäevas	
8 kuni alla 11	6 ml (60 mg) kaks korda ööpäevas	
11 kuni alla 14 [†]	8 ml (80 mg) kaks korda ööpäevas	3 x 25 mg kaks korda ööpäevas
14 kuni alla 20 [†]	10 ml (100 mg) kaks korda ööpäevas	1 x 100 mg kaks korda ööpäevas
20 kuni alla 25		1,5 x 100 mg [‡] kaks korda ööpäevas

* Kehakaalust lähtuvad annustamissoovitused närimistableti ja 10 ml veega segatud suukaudse suspensiooni manustamiseks põhinevad ligikaudsel annusel 6 mg/kg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.2).
[†] Kehakaalu 11...20 kg puhul võib kasutada mõlemat ravimvormi.
Märkus. Närimistabletid on saadaval 25 mg ja 100 mg tablettidena.
[‡] 100 mg närimistableti saab jagada võrdseteks 50 mg annusteks.
Kui vähegi võimalik, tuleb tablettide katki tegemist siiski vältida.

Enneaegsete vastsündinute kohta puuduvad andmed. ISENTRESS'i ei ole soovitatav kasutada enneaegsetel vastsündinutel.

Patsiente tuleb juhendada käima kokkulepitud aegadel arsti juures, sest ISENTRESS'i annust tuleb kohandada lapse kasvamise järgi.

Lisaks on saadaval teised ravimvormid ja tugevused

ISENTRESS on saadaval ka 400 mg tablettidena ja suukaudse suspensiooni graanulitena. Lisateabe saamiseks annustamise kohta vt 400 mg tableti ja suukaudse suspensiooni graanulite ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Raltegraviiri ohutus ja efektiivsus enneaegsetel (gestatsioonivanusega < 37 nädalat) ja madala sünnikaaluga (< 2000 g) vastündinutel ei ole tõestatud. Selle vanuserühma kohta puuduvad andmed ja annustamissoovitusi ei saa anda.

Täiskasvanutele ja lastele (kehakaaluga vähemalt 40 kg) on ISENTRESS saadaval ka 600 mg tablettidena, mida manustatakse 1200 mg (kaks 600 mg tabletti) ühekordse ööpäevase annusena varem ravi mittesaanud patsientidele või patsientidele, kes on viroloogiliselt supresseeritud ISENTRESS'i algse raviskeemiga 400 mg kaks korda ööpäevas. Lisainfo saamiseks annustamise kohta lugege 600 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

Eakad

Raltegraviiri kasutamise kohta eakatel on andmeid piiratult (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb ISENTRESS'i kasutada neil ettevaatusega.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Raltegraviiri ohutus ja efektiivsus raske kaasuva maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud. Seetõttu tuleb ISENTRESS'i kasutamisel raske maksakahjustusega patsientidel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4. ja 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne.

ISENTRESS'i närimistablette võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine teave

Patsiente tuleb teavitada sellest, et retroviirusvastane ravi ei ravi HIV-infektsioonist terveks, samuti ei ole tõestatud, et see hoiaks ära HIV ülekandumise teistele vere kaudu.

Raltegraviiril on suhteliselt madal resistentsuse geneetiline barjäär. Seega, kui võimalik, tuleb raltegraviiri manustada koos kahe teise ART-iga, vähendamaks viirusvastase ravi ebaõnnestumise ja resistentsuse väljakujunemise ohtu (vt lõik 5.1).

Varem ravi mittesaanud patsientidel on kliiniliste uuringute andmed raltegraviiri kohta piirdunud kasutamise kombinatsioonis kahe nukleotiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoriga (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) (emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga).

Depressioon

Teatatud on depressioonist, sealhulgas suitsidaalsest mõtlemisest ja käitumisest; eriti patsientidel, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatriline haigus. Patsientidega, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatriline haigus, tuleb olla ettevaatlik.

Maksakahjustus

Raltegraviiri ohutus ja efektiivsus raske kaasuva maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud. Seetõttu tuleb raltegraviiri kasutamisel raske maksakahjustusega patsientidel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2. ja 5.2).

Olemasoleva maksahaiguse, sealhulgas kroonilise hepatiidiga patsientidel esineb kombineeritud retroviirusvastase ravi ajal sagedamini maksatalitluse häireid, mida tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel esineb maksahaiguse ägenemise nähte, peab kaaluma ravi katkestamist või lõpetamist.

Kombineeritud retroviirusvastast ravi saavatel kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi peetakse mitmeteguriliseks haiguseks (selle teket soodustavad näiteks kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon, suurem kehamassiindeks), on just kaugelarenenud HIV nakkusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saavate patsientide korral täheldatud osteonekroosi juhte. Patsiente tuleb nõustada pöörduma arsti poole, kui neil esineb liigese valulikkust ja valu, liigesejäikust või liikumise piiratust.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jiroveci* (varem tuntud kui *Pneumocystis carinii*) pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedä mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Antatsiidid

Raltegraviiri manustamine koos alumiiniumi ja magneesiumi sisaldavate antatsiididega vähendas raltegraviiri plasmakontsentratsiooni. Raltegraviiri manustamine koos alumiiniumi ja/või magneesiumi sisaldavate antatsiididega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Rifampitsiin

Raltegraviiri manustamisel koos tugevatoimeliste uridiini difosfaatglükuronosüültransferaasi (UGT) 1A1 indutseerijatega (näiteks rifampitsiin) tuleb olla ettevaatlik. Rifampitsiin vähendab raltegraviiri plasmakontsentratsiooni, selle mõju raltegraviiri efektiivsusele ei ole teada. Siiski, kui rifampitsiiniga koosmanustamist ei ole võimalik välistada, võib kaaluda täiskasvanutel raltegraviiri annuse kahekordistamist. Puuduvad andmed soovitude andmiseks raltegraviiri manustamiseks koos rifampitsiiniga patsientidel vanuses alla 18 eluaasta (vt lõik 4.5).

Müopaatia ja rabdomüolüüs

On teatatud müopaatia ja rabdomüolüüsi esinemisest. Manustage ettevaatusega patsientidele, kellel on varem olnud müopaatiat ja rabdomüolüüsi või kellel on vastavaid riskitegureid, sh teised ravimid, mis võivad teadaolevalt neid haigusi põhjustada (vt lõik 4.8).

Rasked naha- ja ülitundlikkusreaktsioonid

Patsientidel, kes on võtnud enamikel juhtudel raltegraviiri koos teiste ravimpreparaatidega, mida on seostatud nende reaktsioonidega, on teatatud rasketest, potentsiaalselt eluohtlikest ja surmaga lõppenud nahareaktsioonidest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist. Teatatud on ka ülitundlikkusreaktsioonidest, millele olid iseloomulikud lööve, süsteemsed sümptomid ja mõnikord organite funktsiooni kahjustus, sh maksapuudulikkus. Lõpetage raltegraviiri ja teiste selliseid reaktsioone põhjustada võivate ravimite võtmine otsekohe, kui tekivad raskete naha- ja ülitundlikkusreaktsioonide nähud ja sümptomid (sealhulgas, kuid mitte ainult, tugev lööve või lööve koos palavikuga, üldine halb enesetunne, väsimus, lihase- või liigesevalu, villid, suukahjustused, konjunktiviit, näoturse, hepatiit, eosinofiilia, angioödeem). Tuleb jälgida patsiendi kliinilist seisundit, sh maksa aminotransferaase, ning alustada sobivat ravi. Kui pärast tugeva lööbe tekkimist raltegraviir-ravi või muude selliste ravimite manustamise lõpetamisega viivitada, võib reaktsioon muutuda eluohtlikuks.

Lööve

Löövet esines sagedamini varem ravi saanud patsientidel, kes said raltegraviiri ja darunaviiri sisaldavaid raviskeeme, võrreldes patsientidega, kes said raltegraviiri ilma darunaviirita või darunaviiri ilma raltegraviirita (vt lõik 4.8).

25 mg närimistablett

Fruktoos

Ravim sisaldab kuni 0,54 mg fruktoosi ühes tablettis.
Fruktoos võib kahjustada hambaid.

Sorbitool

Ravim sisaldab kuni 1,5 mg sorbitooli (E420) ühes tablettis.
Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust.

Aspartaam

Ravim sisaldab aspartaami (E951), fenüülalaniini allikat. Üks 25 mg närimistablett sisaldab kuni 0,47 mg aspartaami, mis vastab kuni 0,05 mg fenüülalaniinile. See võib olla kahjulik fenüülketonuuriaga patsientidele.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Sahharoos

Ravim sisaldab kuni 3,5 mg sahharoosi ühes 25 mg närimistablettis.
Võib kahjustada hambaid.
Päriliku harvaesineva fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoosi malabsorptsiooni või sukraas-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

100 mg närimistablett

Fruktoos

Ravim sisaldab kuni 1,07 mg fruktoosi ühes tabletis.
Fruktoos võib kahjustada hambaid.

Sorbitool

Ravim sisaldab kuni 2,9 mg sorbitooli (E420) ühes tabletis.
Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust.

Aspartaam

Ravim sisaldab aspartaami (E951), fenüülalaniini allikat. Üks 100 mg närimistablett sisaldab kuni 0,93 mg aspartaami, mis vastab kuni 0,10 mg fenüülalaniinile. See võib olla kahjulik fenüülketonuuriaga patsientidele.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Sahharoos

Ravim sisaldab kuni 7 mg sahharoosi ühes 100 mg närimistabletis.
Võib kahjustada hambaid.
Päriliku harvaesineva fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoosi malabsorptsiooni või sukraas-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro uuringud näitavad, et raltegraviir ei ole tsütokroom P450 (CYP) ensüümide substraat ning ei inhibeeri CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või CYP3A, ei inhibeeri UDP glükuronosüültransferaase (UGT-d) 1A1 ja 2B7, ei indutseeri CYP3A4 ja ei inhibeeri P-glükoproteiini poolt vahendatud transporti. Nende andmete põhjal ei tohiks raltegraviir muuta ravimite farmakokineetikat, mis on nende ensüümide või P-glükoproteiini substraadid.

In vitro ja *in vivo* uuringute alusel elimineerub raltegraviir peamiselt UGT1A1 vahendusel toimuva glükuronisatsiooni teel.

Raltegraviiri farmakokineetikas täheldati märkimisväärset inimestevahelist ja individuaalset varieeruvust.

Raltegraviiri toime teiste ravimite farmakokineetikale

Koostoimeuuringutes ei olnud raltegraviiril kliiniliselt olulist toimet etraviriini, maraviroki, tenofoviirdisoproksiilfumaraadi, hormonaalsete kontratseptiivide, metadooni, midasolaami või botsepreviiri farmakokineetikale.

Mõnedes uuringutes põhjustas raltegraviiri manustamine koos darunaviiriga darunaviiri plasmakontsentratsiooni mõõduka vähenemise; sellise mõju mehhanism on teadmata. Siiski ei paista raltegraviiri mõju darunaviiri plasmakontsentratsioonile olema kliiniliselt oluline.

Teiste ravimite toime raltegraviiri farmakokineetikale

Arvestades, et raltegraviir metaboliseeritakse peamiselt läbi UGT1A, tuleb raltegraviiri manustamisel koos ravimitega, mis on tugevad UGT1A1 indutseerijad (nt rifampitsiin), olla ettevaatlik. Rifampitsiin vähendab raltegraviiri plasmakontsentratsiooni, selle mõju raltegraviiri efektiivsusele ei ole teada. Siiski, kui rifampitsiiniga koosmanustamist ei ole võimalik välistada, võib kaaluda täiskasvanutel raltegraviiri annuse kahekordistamist. Puuduvad andmed soovitude andmiseks raltegraviiri manustamiseks koos rifampitsiiniga patsientidel vanuses alla 18 eluaasta (vt lõik 4.4). Teiste ravimeid metaboliseerivate ensüümide tugevate indutseerijate, näiteks fenütoiini ja fenobarbitaali mõju UGT1A1-le ei ole teada. Nõrgema toimega indutseerijaid (nt efavirens, nevirapiin, etraviriin, rifabutiin, glükokortikoidid, naistepunaürt, pioglitason) võib kasutada raltegraviiri soovitatava annusega.

Raltegraviiri manustamisel koos ravimitega, mis on teadaolevalt tugevad UGT1A1 inhibiitorid (nt atasanaviir), võib suurened raltegraviiri plasmakontsentratsioon. Nõrgema toimega UGT1A1 inhibiitorite (nt indinaviir, sakvinaaviir) toimel võib samuti suurened raltegraviiri plasmakontsentratsioon, kuid vähemal määral, võrreldes atasanaviiriga. Ka tenofoviirdisoproksiilfumaraat võib suurendada raltegraviiri plasmakontsentratsiooni, kuid selle koostoime tekkemehhanism ei ole teada (vt tabel 3). Kliinilistes uuringutes sai üsna suur osa patsientidest samaaegselt optimeeritud foonravi kas atasanaviiri ja/või tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga, mis mõlemad võivad suurendada raltegraviiri plasmakontsentratsiooni. Atasanaviiri ja/või tenofoviirdisoproksiilfumaraati kasutanud patsientide ohutusprofiil üldiselt ei erinenud nende patsientide omast, kes nimetatud ravimeid ei kasutanud. Seetõttu ei ole vaja raltegraviiri annust muuta.

Raltegraviiri manustamine koos kahevalentseid metallikatioone sisaldavate antatsiididega võib vähendada raltegraviiri imendumist kelaatimise tõttu põhjustades raltegraviirisalduse vähenemist plasmas. Alumiiniumi ja magneesiumi sisaldava antatsiidi võtmine 6 tunni jooksul pärast raltegraviiri manustamist vähendas märgatavalt raltegraviirisaldust plasmas. Seega ei ole raltegraviiri manustamine koos alumiiniumi ja/või magneesiumi sisaldavate antatsiididega soovitatav. Raltegraviiri manustamine koos kaltsiumkarbonaati sisaldava antatsiidiga vähendas raltegraviirisaldust plasmas, kuid seda koostoimet ei peeta kliiniliselt oluliseks. Seega, kui raltegraviiri manustatakse koos kaltsiumkarbonaati sisaldavate antatsiididega, ei ole vaja annust kohandada.

Raltegraviiri manustamine koos muude mao pH-d tõstvate ainetega (nt omeprasool ja famotidiin) võib suurendada imenduva raltegraviiri kogust ja põhjustada raltegraviirisalduse suurenemist plasmas (vt tabel 3). III faasi kliinilistes uuringutes olid ohutusandmed prootonpumba inhibiitoreid või H₂-antagoniste võtnud patsientide alarühmas sarnased nende omadega, kes ei võtnud neid antatsiide. Seetõttu ei ole vaja prootonpumba inhibiitorite või H₂-antagonistide kasutamisel annust kohandada.

Kõik koostoimete uuringud on läbi viidud täiskasvanutel.

Tabel 3
Andmed farmakokineetiliste koostoimete kohta täiskasvanutel

Ravimid terapeutiliste klasside kaupa	Koostoime (mehhanism, kui on teada)	Soovitused samaaegse kasutamise kohta
RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID		
<i>Proteaasi inhibiitorid (PI)</i>		
Atasanaviir/ritonaviir (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↑ 41% raltegraviiri C _{12h} ↑ 77% raltegraviiri C _{max} ↑ 24% (UGT1A1 inhibeerimine)	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada.

Ravimid terapeutiliste klasside kaupa	Koostoime (mehhanism, kui on teada)	Soovitused samaaegse kasutamise kohta
Tipranaviir/ritonaviir (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↓ 24% raltegraviiri C _{12h} ↓ 55% raltegraviiri C _{max} ↓ 18% (UGT1A1 indutseerimine)	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada.
<i>Mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)</i>		
Efavirens (raltegraviir 400 mg ühekordse annusena)	raltegraviiri AUC ↓ 36% raltegraviiri C _{12h} ↓ 21% raltegraviiri C _{max} ↓ 36% (UGT1A1 indutseerimine)	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada.
Etraviriin (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↓ 10% raltegraviiri C _{12h} ↓ 34% raltegraviiri C _{max} ↓ 11% (UGT1A1 indutseerimine) etraviriini AUC ↑ 10% etraviriini C _{12h} ↑ 17% etraviriini C _{max} ↑ 4%	Raltegraviiri või etraviriini annust ei ole vaja kohandada.
<i>Nukleosiidsed/nukleotiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid</i>		
Tenofoviirdisoproksiilfumaraat (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↑ 49% raltegraviiri C _{12h} ↑ 3% raltegraviiri C _{max} ↑ 64% (koostoime mehhanism ei ole teada) tenofoviiri AUC ↓ 10% tenofoviiri C _{24h} ↓ 13% tenofoviiri C _{max} ↓ 23%	Raltegraviiri või tenofoviirdisoproksiilfumaraadi annust ei ole vaja kohandada.
<i>CCR5 inhibiitorid</i>		
Maravirok (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↓ 37% raltegraviiri C _{12h} ↓ 28% raltegraviiri C _{max} ↓ 33% (koostoime mehhanism ei ole teada) maraviroki AUC ↓ 14% maraviroki C _{12h} ↓ 10% maraviroki C _{max} ↓ 21%	Raltegraviiri või maraviroki annust ei ole vaja kohandada.
C-HEPATIIDI VIIRUSVASTASED AINED		
<i>NS3/4A proteaasi inhibiitorid</i>		
Botsepreviir (raltegraviir 400 mg ühekordse annusena)	raltegraviiri AUC ↑ 4% raltegraviiri C _{12h} ↓ 25% raltegraviiri C _{max} ↑ 11% (koostoime mehhanism ei ole teada)	Raltegraviiri või botsepreviiri annust ei ole vaja kohandada.

Ravimid terapeutiliste klasside kaupa	Koostoime (mehhanism, kui on teada)	Soovitused samaaegse kasutamise kohta
MIKROOBIDEVASTASED AINED		
<i>Mükobakteritevastased ained</i>		
Rifampitsiin (raltegraviir 400 mg ühekordse annusena)	raltegraviiri AUC ↓ 40% raltegraviiri C _{12h} ↓ 61% raltegraviiri C _{max} ↓ 38% (UGT1A1 indutseerimine)	Rifampitsiin vähendab raltegraviiri plasmakontsentratsiooni. Kui koosmanustamine rifampitsiiniga on vältimatu, võib kaaluda raltegraviiri annuse kahekordistamist (vt lõik 4.4).
RAHUSTID		
Midasolaam (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	midasolaami AUC ↓ 8% midasolaami C _{max} ↑ 3%	Raltegraviiri või midasolaami annust ei ole vaja kohandada. Antud tulemused näitavad, et raltegraviir ei inhibeerigi ega indutseeri CYP3A4, seetõttu ei ole põhjust eeldada, et raltegraviir mõjutaks ravimite, mis on CYP3A4 substraadid, farmakokineetikat.
METALLIKATIOONI SISALDAVAD ANTATSIIDID		
Alumiinium- ja magneesium-hüdroksiidi sisaldav antatsiid (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↓ 49% raltegraviiri C _{12h} ↓ 63% raltegraviiri C _{max} ↓ 44% <u>2 tundi enne raltegraviiri</u> raltegraviiri AUC ↓ 51% raltegraviiri C _{12h} ↓ 56% raltegraviiri C _{max} ↓ 51% <u>2 tundi pärast raltegraviiri</u> raltegraviiri AUC ↓ 30% raltegraviiri C _{12h} ↓ 57% raltegraviiri C _{max} ↓ 24% <u>6 tundi enne raltegraviiri</u> raltegraviiri AUC ↓ 13% raltegraviiri C _{12h} ↓ 50% raltegraviiri C _{max} ↓ 10% <u>6 tundi pärast raltegraviiri</u> raltegraviiri AUC ↓ 11% raltegraviiri C _{12h} ↓ 49% raltegraviiri C _{max} ↓ 10% (metallikatioonide kelaatimine)	Alumiiniumi ja magneesiumi sisaldavad antatsiidid vähendavad raltegraviirisaldust plasmas. Raltegraviiri manustamine koos alumiiniumi ja/või magneesiumi sisaldavate antatsiididega ei ole soovitatav.
Kaltsiumkarbonaati sisaldav antatsiid (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↓ 55% raltegraviiri C _{12h} ↓ 32% raltegraviiri C _{max} ↓ 52% (metallikatioonide kelaatimine)	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada.

Ravimid terapeutiliste klasside kaupa	Koostoime (mehhanism, kui on teada)	Soovitused samaaegse kasutamise kohta
Teised METALLKATIOONID		
Rauasoolad	Oodatav: raltegraviiri AUC ↓ (metallkatioonide kelaatimine)	Samaaegsel manustamisel rauasooladega on oodata raltegraviiri plasmakontsentratsioonide vähenemist; rauasoolade võtmine vähemalt kahe tunni vahega pärast raltegraviiri manustamist võib aidata seda toimet vähendada.
H2-BLOKAATORID JA PROOTONPUMBA INHIBIITORID		
Omeprasool (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↑ 37% raltegraviiri C _{12h} ↑ 24% raltegraviiri C _{max} ↑ 51% (lahustuvus suurenes)	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada.
Famotidiin (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↑ 44% raltegraviiri C _{12h} ↑ 6% raltegraviiri C _{max} ↑ 60% (lahustuvus suurenes)	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada.
HORMONAALSED KONTRATSEPTIIVID		
Etünnülöstradiol Norelgestromiin (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	etünnülöstradioli AUC ↓ 2% etünnülöstradioli C _{max} ↑ 6% norelgestromiini AUC ↑ 14% norelgestromiini C _{max} ↑ 29%	Raltegraviiri ega (östrogeeni ja/või progesterooni sisaldavate) hormonaalsete kontratseptiivide annust ei ole vaja kohandada.
OPIOIDSED ANALGEETIKUMID		
Metadoon (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	metadooni AUC ↔ metadooni C _{max} ↔	Raltegraviiri või metadooni annust ei ole vaja kohandada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raltegraviiri närimistablettide kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseduse tulemuste prospektiivsed andmed) raltegraviiri ekspositsiooniga 400 mg kaks korda ööpäevas esimese trimestri ajal näitab, et ravim ei põhjusta väärarenguid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Keskmise hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseduse tulemuste prospektiivsed andmed) raltegraviiri ekspositsiooniga 400 mg kaks korda ööpäevas teise ja/või kolmanda trimestri ajal näitab, et loote-/neonataalse toksilisuse risk ei ole suurenenud.

Raltegraviiri närimistablette tohib kasutada raseduse ajal üksnes juhul kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku riski lootele. Annustamissoovitused vt lõik 4.2.

Retroviirusvastaste ravimite rasedusregister

Et jälgida raltegraviiri rasedusaegse tahtmatu kasutamise mõju emale ja lootele, on loodud retroviirusvastaste ravimite rasedusregister. Arste kutsutakse üles registreerima patsiente sellesse registrisse.

Otsustades kasutada retroviirusvastaseid aineid HIV-infektsiooni raviks rasedatel ja seejärel

vähendamaks HIV-i vertikaalse ülekandumise riski vastsündinule, tuleb üldise reeglina arvesse võtta nii loomkatsete andmeid kui ka kliinilist kogemust rasedatel, et iseloomustada loote ohutust.

Imetamine

Raltegraviir/metaboliidid erituvad rinnapiima sellisel määral, mis tõenäoliselt mõjutab vastsündinut/imikut. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et raltegraviir/metaboliidid erituvad piima (täpsemalt vt lõik 5.3).

Riski vastsündinule/väikelapsele ei saa välistada.

HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata last rinnaga toita, et vältida HIV-i ülekandumist.

Fertiilsus

Isastel ja emastel rottidel ei täheldatud mõju viljakusele annustega kuni 600 mg/kg/ööpäevas, mis ületas 3-kordselt inimeste plasmakontsentratsiooni soovitatud annuste korral.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõnedel patsientidel on raltegraviiri sisaldava raviskeemi kasutamisel täheldatud pearinglust. Pearinglus võib mõjutada mõnede patsientide autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes manustati 400 mg raltegraviiri kaks korda ööpäevas kombinatsioonis fikseeritud või optimeeritud baasraviskeemidega varem ravi mittesaanud (N=547) ja varem ravi saanud (N=462) täiskasvanutele kuni 96 nädala jooksul. Veel 531 varem ravi mittesaanud täiskasvanule manustati 1200 mg raltegraviiri üks kord ööpäevas koos emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga kuni 96 nädala jooksul. Vt lõik 5.1.

Kõige sagedasemad ravi ajal teatatud kõrvaltoimed olid peavalu, iiveldus ja kõhuvalu. Kõige sagedamini teatatud tõsised kõrvaltoimed olid immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom ja lööve. Kõrvaltoimete tõttu raltegraviiriga ravi katkestamise sagedus oli kliinilistes uuringutes 5% või vähem.

Turuletulekujärgselt oli raltegraviiri annustega 400 mg kaks korda ööpäevas aeg-ajalt teatatud tõsiseks kõrvaltoimeks rabdomüolüüs.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Järgnevalt on organsüsteemi klasside kaupa loetletud kõrvaltoimed, mis olid uurijate arvates põhjuslikult seotud raltegraviiriga (üksinda või kombinatsioonis teise ART-iga), samuti turuletulekujärgselt tuvastatud kõrvaltoimed. Esinemissagedused on määratletud kui sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoimed Raltegraviir (üksinda või kombinatsioonis ART-iga)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	genitaalherpes, follikuliit, gastroenteriit, <i>herpes simplex</i> , herpesviirusinfektsioon, <i>herpes zoster</i> , gripp, lümfisõlme mädanik, nakkuslik mollusk (<i>molluscum contagiosum</i>), nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioon

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoimed Raltegraviir (üksinda või kombinatsioonis ART-iga)
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Aeg-ajalt	nahapapilloom
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	aneemia, rauavaegusaneemia, lümfisõlme valu, lümfadenopaatia, neutropeenid, trombotsütopeenid
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	immuunsuse reaktivatsiooni sündroom, ravim tundlikkus, ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	söögiisu vähenemine
	Aeg-ajalt	kahheksia, suhkurtõbi, düslipideemia, hüperkolesteroleemia, hüperglükeemia, hüperlipideemia, hüperfaagia, söögiisu suurenemine, polüdipsia, keha rasvkoe häire
Psühhiaatrilised häired	Sage	ebatavalised unenäod, unetus, õudusunenäod, ebatavaline käitumine, depressioon
	Aeg-ajalt	vaimne häire, suitsiidikatse, ärevus, segasusseisund, masendus, raske depressioon, öine ärkamine, tuju muutus, paanikahoog, unehäired, suitsidaalsed mõtted, suitsidaalne käitumine (eriti patsientidel, kellel on anamneesis psühhiaatiline haigus)
Närvisüsteemi häired	Sage	pearinglus, peavalu, psühhomotoorne hüperaktiivsus
	Aeg-ajalt	amneesia, karpaaletunneli sündroom, kognitiivne häire, tähelepanuhäire, posturaalne pearinglus, maitsehäire, liigunisuus, hüpesteesia, letargia, mälu halvenemine, migreen, perifeerne neuropaatia, paresteesia, somnolentsus, pingepeavalu, treemor, halva kvaliteediga uni
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	nägemise halvenemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	vertiigo
	Aeg-ajalt	tinnitus
Südame häired	Aeg-ajalt	südamepekslemine, siinusbradükardia, ventrikulaarsed ekstrasüstolid
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	kuumahood, hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	häälekähedus, ninaverejooks, ninakinnisus
Seedetrakti häired	Sage	meteorism, kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhupuhitus, iiveldus, oksendamine, düspepsia
	Aeg-ajalt	gastriit, ebamugavustunne kõhus, ülakõhuvalu, tundlikkus kõhu piirkonnas, ebamugavustunne päraku piirkonnas, kõhukinnisus, suukuivus, ebamugavustunne ülakõhus, erosiivne duodeniit, rõhatised, gastroösofageaalne reflukshaigus, gingiviit, glossiit, valulik neelamine, äge pankreatiit, peptiline haavand, pärasoole verejooks
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	hepatiit, maksasteatoos, alkoholi põhjustatud maksapõletik, maksapuudulikkus

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoimed Raltegraviir (üksinda või kombinatsioonis ART-iga)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage Aeg-ajalt	lööve akne, alopeetsia, akneformne dermatiit, kuiv nahk, erüteem, näo kõhnumine, hüperhidroos, lipoatroofia, omandatud lipodüstroofia, lipohüpertroofia, õine higistamine, pruriigo, sügelus, generaliseerunud sügelus, makulaarne lööve, makulopapuloosne lööve, sügelev lööve, naha põletik, urtikaaria, kseroderma, Stevensi-Johnsoni sündroom, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	liigesevalu, artriit, seljavalu, küljevalu, lihas-skeleti valu, lihasvalu, kaelavalu, osteopeenia, jäsemevalu, kõõlusepõletik, rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	neerupuudulikkus, nefriit, neerukivitõbi, nüktuuria, neerutsüst, neerukahjustus, tubulointerstitsiaalne nefriit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	erektsioonihäired, günekomastia, menopausi sümptomid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage Aeg-ajalt	asteenia, väsimus, palavik ebamugavustunne rindkeres, külmavärinad, näo turse, rasvkoe hulga suurenemine, närvilisus, ebamugavustunne, lõuaalune kõvastumus, perifeerne ödeem, valu
Uuringud	Sage Aeg-ajalt	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, ebatüüpilised lümfotsüüdid, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere triglütseriidide sisalduse suurenemine, lipaasi aktiivsuse suurenemine, pankreasespetsiifilise amülaasi aktiivsuse suurenemine veres neutrofiilide arvu vähenemine, leeliselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere albumiinisalduse vähenemine, vere amülaasisalduse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine, vere kolesteroolisisalduse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine, vere glükoosisalduse suurenemine, vere ureasisalduse suurenemine, kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, glükoosisalduse suurenemine paastuveres, glükoosi sisaldus uriinis, kõrge tihedusega lipoproteiini sisalduse suurenemine, rahvusvahelise normitud suhte suurenemine, madala tihedusega lipoproteiini sisalduse suurenemine, trombotsüütide arvu langus, positiivne erütrotsüütide leid uriinis, vööülemõõdu suurenemine, kehakaalu suurenemine, leukotsüütide arvu langus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	juhuslik üleannustamine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Varem ravi saanud ja mittesaanud patsientidel, kes alustasid raltegraviir-ravi koos teiste retroviirusvastaste ravimitega, teatati pahaloomulistest kasvajatest. Kasvajate tüübid ja esinemissagedused olid sellised, mida on oodata tõsise immuunpuudulikkusega isikutel. Nendes uuringutes oli kasvaja tekkimise oht raltegraviir-ravi ja võrdlevat ravi saanud rühmades sarnane.

Raltegraviiriga ravitud patsientidel täheldati kreatiini kinaasi laboratoorsete väärtuste 2. kuni 4. raskusastme kõrvalekaldeid. On teatatud müopaatia ja rabdomüolüüsi esinemisest. Manustage ettevaatusega patsientidele, kellel on varem olnud müopaatiat ja rabdomüolüüsi või kellel on vastavaid riskitegureid, sh teised ravimid, mis võivad teadaolevalt neid haigusi põhjustada (vt lõik 4.4).

Üldiselt tunnustatud riskifaktoritega, nagu kaugelearenenud HIV nakkusega või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saavate patsientide korral, on täheldatud osteonekroosi juhte. Selle esinemissagedus ei ole teada (vt lõik 4.4).

Raske immuunpuudulikkusega HIV nakkusega patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Iga järgmise kliinilise kõrvaltoime kohta oli vähemalt üks esinemine tõsine: genitaalherpes, aneemia, immuunsuse reaktivatsiooni sündroom, depressioon, vaimne häire, suitsiidikatse, gastriit, hepatiit, neerupuudulikkus, juhuslik üleannustamine.

Varem ravi saanud patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes täheldati löövet (sõltumata põhjustest) raltegraviiri ja darunaviiri sisaldavate raviskeemidega sagedamini kui raltegraviiri ilma darunaviiritita või darunaviiri ilma raltegraviiritita sisaldavate raviskeemide puhul. Uuriija hinnangul ravimiga seotud lööve esines sarnase sagedusega. Lööbe (kõik põhjused) ekspositsiooni järgi kohandatud esinemissagedused olid vastavalt 10,9; 4,2 ja 3,8 100 patsiendiaasta kohta ning ravimiga seotud lööbe puhul vastavalt 2,4; 1,1 ja 2,3 100 patsiendiaasta kohta. Kliinilistes uuringutes ilmnunud lööbed olid kerge kuni keskmise raskusega ning nende tõttu ei olnud vaja ravi katkestada (vt lõik 4.4).

B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsiendid

Kliinilistes uuringutes said ravi raltegraviiri ja teiste HIV-1 vastaste ainete kombinatsiooniga 79 B-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsienti, 84 C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsienti ja 8 B- ja C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsienti. Üldiselt oli B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsientidel raltegraviiri ohutusprofiil sarnane koinfektsioonita patsientidega, kuigi ASAT-i ja ALAT-i tasemete kõrvalekalded olid mõnevõrra kõrgemad B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga alamrühmas.

ASAT-i, ALAT-i või üldbilirubiini ravieelsete väärtuste raskusastme halvenemist näitavaid 2. või kõrgema raskusastme laboratoorseid kõrvalekaldeid esines 96. nädalal varem ravi saanud patsientidel vastavalt 29%, 34% ja 13% HIV-d ja B- või C-hepatiiti põdevatest raltegraviiriga ravitud patsientidest võrreldes 11%, 10% ja 9%-ga kõikidest teistest raltegraviiriga ravitud patsientidest. ASAT-i, ALAT-i või üldbilirubiini ravieelsete väärtuste raskusastme halvenemist näitavaid 2. või kõrgema raskusastme laboratoorseid kõrvalekaldeid esines 240. nädalal varem ravi mittesaanud patsientidel vastavalt 22%, 44% ja 17% HIV-d ja B- või C-hepatiiti põdevatest raltegraviiriga ravitud patsientidest võrreldes 13%, 13% ja 5%-ga kõikidest teistest raltegraviiriga ravitud patsientidest.

Lapsed

Lapsed ja noorukid vanuses 2...18 eluaastat

Raltegraviiri on uuritud 126-l retroviirusvastast ravi saanud HIV-1 nakkusega lapsel ja noorukil vanuses 2...18 eluaastat kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ainetega uuringus IMPAACT P1066 (vt lõigud 5.1 ja 5.2). 126 patsiendist 96 said raltegraviiri soovitatud annuses.

Neil 96 lapsel ja noorukil olid raviainega seotud kõrvaltoimete sagedus, liik ja raskus 48 nädala jooksul võrreldavad täiskasvanutel täheldatuga.

Ühel patsiendil tekkisid raviainega seotud 3. astme kliinilised kõrvaltoimed psühhomotoorne hüperaktiivsus, käitumishäire ja insomniat. Ühel patsiendil tekkis 2. astme tõsine raviainega seotud kõrvaltoime allergiline lööve.

Ühel patsiendil tekkisid raviainega seotud kõrvalekalded laborianalüüside tulemustes (ASAT-i 4. astme ja ALAT-i 3. astme kõrvaltoime), mida loeti tõsisteks kõrvaltoimeteks.

4 nädala kuni alla 2 aasta vanused imikud ja väikelapsed

Raltegraviiri on uuritud ka 26-l HIV-1 nakkusega imikul ja väikelapsel vanuses 4 nädalat kuni alla 2 eluaasta kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ainetega uuringus IMPAACT P1066 (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Neil 26 imikul ja väikelapsel olid ravimiga seotud kõrvaltoimete sagedus, liik ja raskus 48 nädala jooksul võrreldavad täiskasvanutel täheldatuga.

Ühel patsiendil tekkis tõsine ravimiga seotud 3. astme allergiline lööve, mille tõttu ravi katkestati.

HIV-1 ekspositsiooniga vastsündinud

Uuringus IMPAACT P1110 (vt lõik 5.2) olid imikute uuringusse sobivuse kriteeriumiteks gestatsioonivanus vähemalt 37 nädalat ja kehakaal vähemalt 2 kg. Kuusteist (16) vastsündinut said esimesel 2 elunädalal kaks ISENTRESS'i annust ning 26 vastsündinut said 6 nädala jooksul igapäevaseid annuseid; kõiki lapsi jälgiti 24 nädalat. Ravimiga seotud kliinilisi kõrvaltoimeid ei esinenud, ravimiga seotud laboratoorseid kõrvaltoimeid esines kolmel juhul (üks oli mööduv 4. astme neutropeenia isikul, kes sai emalt lapsele ülekande teel zidovudiini sisaldavat profülaktikat (*prevention of mother to child transmission*, PMTCT), ning kahel juhul esines bilirubiini aktiivsuse tõus (üks 1. astme ja üks 2. astme tõus), mida ei peetud tõsiseks ja mis ei vajanud spetsiifilist ravi).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad spetsiifilised andmed raltegraviiri üleannustamise ravi kohta.

Üleannustamise korral on mõistlik rakendada tavalisi toetavaid meetmeid, nt imendumata ravimi eemaldamist seedetraktist, kliinilist jälgimist (sh elektrokardiogrammi tegemine), ja vajadusel alustada toetavat ravi. Tuleb arvestada, et raltegraviiri kasutatakse kliiniliselt kaaliumsoolana. Ei ole teada, mil määral on raltegraviir eemaldatav dialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, integraasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AJ01

Toimemehhanism

Raltegraviir on integraasi ahela ülekande inhibiitor, mis toimib inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) vastu. Raltegraviir inhibeerib integraasi (viiruse replikatsiooniks vajaliku HIV poolt

kodeeritud ensüümi) katalüütilist aktiivsust. Integraasi inhibeerimine hoiab ära HIV genoomi kovalentse ühinemise peremeesraku genoomiga. HIV genoom, mis ei ühine peremeesraku genoomiga, ei saa juhtida uute infektsioosete viiruspartiklite produktsiooni, seega hoiab ühinemise inhibeerimine ära viirusinfektsiooni süvenemise.

Viirusvastane toime *in vitro*

Raltegraviir kontsentratsioonides 31 ± 20 nM viis HIV-1 replikatsiooni 95% inhibeerimiseni (IC_{95}) (võrreldes viirusega nakatatud ravimata kultuuriga) inimese T-lümfoidsetes rakukultuurides, mis olid nakatatud HIV-1 variandiga H9IIIB adapteerunud rakuliiniga. Lisaks sellele inhibeeris raltegraviir viiruse replikatsiooni mitogeen-aktiveeritud inimese perifeerse vere mononukleaarsete rakkude kultuurides, mis olid nakatatud HIV-1 erinevate primaarsete kliiniliste isolaatidega, sh 5 mitte-B alamtüübid, ja pöördtranskriptaasi inhibiitorite ja proteaasi inhibiitorite suhtes resistentsete isolaatidega. Ühes ühe tsükliga nakkuse katses inhibeeris raltegraviir 23 HIV isolaatide nakkust, mis hõlmas 5 mitte-B alamtüüpi ja 5 tsirkuleerivat rekombinantset vormi, mille IC_{50} väärtused varieerusid 5...12 nM.

Resistentsus

Enamuse ebatõhusat raltegraviirravi saanud patsientidelt isoleeritud viiruste puhul oli tegemist kahest või enamast integraasi mutatsioonist tingitud suure resistentsusega raltegraviiri suhtes. Enamusel oli tegemist signatuurmutatsiooniga 155. aminohappe (N155 asendatud H-ga), 148. aminohappe (Q148 asendatud H, K või R-iga) või 143. aminohappe (Y143 asendatud H, C, või R-iga) osas koos ühe või enama täiendava integraasi mutatsiooniga (nt L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Signatuurmutatsioonid vähendavad viiruse tundlikkust raltegraviiri suhtes. Muude mutatsioonide lisandumine vähendab veelgi viiruse tundlikkust raltegraviiri suhtes. Resistentsuse väljakujunemise tõenäosust vähendasid sellised tegurid, nagu viiruskoopiade hulga väike algväärtus ja teiste aktiivsete retroviirusvastaste ravimite kasutamine. Mutatsioonid, millest on tingitud resistentsus raltegraviiri suhtes, põhjustavad üldjuhul ka resistentsust integraasi ahela ülekande inhibiitori elvitegraviiri suhtes. Mutatsioonid 143. aminohappe osas on seotud suurema resistentsusega raltegraviiri kui elvitegraviiri suhtes ja E92Q mutatsioon on seotud suurema resistentsusega elvitegraviiri kui raltegraviiri suhtes. Viirused, kus on mutatsioon 148. aminohappe osas koos ühe või enama muu raltegraviiri resistentsusmutatsiooniga, võivad olla kliiniliselt olulisel määral resistentsed ka dolutegraviiri suhtes.

Kliiniline kogemus

Raltegraviiri efektiivsus põhines kahe randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringu (BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2, protokollid 018 ja 019) 96. nädala andmete analüüsi tulemustel retroviirusvastast ravi saanud HIV-1 nakatunud täiskasvanud patsientidel ja randomiseeritud topeltpimedas aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringu (STARTMRK, protokoll 021) 240. nädala andmete analüüsi tulemustel retroviirusvastast ravi mittesaanud HIV-1 nakatunud täiskasvanud patsientidel.

Efektiivsus

Varem ravi saanud täiskasvanud patsiendid

BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2 (mitmekeskuselised randomiseeritud topeltpimedad platseebokontrolliga uuringud) hindasid raltegraviiri 400 mg kaks korda ööpäevas ohutust ja retroviirusvastast toimet võrreldes platseeboga kombinatsioonis optimeeritud foonraviga (OBT) HIV-infektsiooniga 16-aastastel või vanematel patsientidel, kellel oli dokumenteeritud resistentsus vähemalt ühe ravimi suhtes kõigis kolmes retroviirusvastaste ravimite rühmas (NRTI-d, NNRTI-d, PI-d). Enne randomiseerimist valis uurija OBT patsiendi varasema ravianamneesi, samuti ravieelsete genotüübilise ja fenotüübilise resistentsuse testide põhjal.

Patsientide demograafilised andmed (sugu, vanus ja rass) ja ravieelsed tunnused olid võrreldavad raltegraviiri 400 mg kaks korda ööpäevas ja platseebot saanud rühmades. Patsiendid olid eelnevalt

kasutanud keskmiselt 12 retroviirusvastast ravimit keskmiselt 10 aasta jooksul. OBT-ks kasutati keskmiselt nelja retroviirusvastast ravimit.

48. nädala ja 96. nädala analüüside tulemused

Tabelis 4 on toodud uuringute BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2 kombineeritud püsivad tulemused (48. nädal ja 96. nädal) raltegraviiri soovitatava annuse 400 mg kaks korda ööpäevas kasutamisel.

Tabel 4
Effektiivsuse tulemused 48. ja 96. nädalal

BENCHMRK 1 ja 2 kombineeritud andmed	48 nädalat		96 nädalat	
	Raltegraviir 400 mg 2 x päevas + OBT (N = 462)	Platseebo + OBT (N = 237)	Raltegraviir 400 mg 2 x päevas + OBT (N = 462)	Platseebo + OBT (N = 237)
Patsientide %, kellele saavutati HIV-RNA < 400 koopiat/ml (95% CI)				
Kõik patsiendid [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 koopiat/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 ja ≤ 200 rakku/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 rakku/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Tundlikkuse skoor (GSS) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 ja üle selle	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Patsientide %, kellele saavutati HIV-RNA < 50 koopiat/ml				
Kõik patsiendid [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 koopiat/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 ja ≤ 200 rakku/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 rakku/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Tundlikkuse skoor (GSS) [§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 ja üle selle	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
CD4 rakkude arvu keskmine muutus, rakku/mm³ (95% CI)				
Kõik patsiendid [‡]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 koopiat/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 ja ≤ 200 rakku/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 rakku/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Tundlikkuse skoor (GSS) [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 ja üle selle	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebatõhususega: ravi enneaegselt katkestanud patsiendid on seejärel võrdsustatud ravivastuse puudumisega. Toodud on ravivastusega patsientide arv (%) ja seotud 95% usaldusintervall.

[‡] Prognostiliste faktorite analüüsimisel on virooloogilise vastuse puudumine edasi kantud patsientide protsendi arvutamisel, kellele saavutati <400 ja 50 koopiat/ml. CD4-arvu keskmise muutuse arvutamisel on virooloogilise vastuse puudumisel edasi kantud algtaseme väärtus.

[§] Genotüübiline tundlikkuse skoor (*Genotypic Sensitivity Score*, GSS) oli defineeritud kui optimaalses foonravis kasutatud suukaudsete retroviirusvastaste ravivastuste üldarv, mille suhtes patsiendi viiruse isolaadil täheldati genotüübilise resistentsuse testis genotüübilist tundlikkust. Enfuvirtiidi kasutamisel OBT-s varasemalt enfuvirtiidi mittekasutanud patsientidel loeti see üheks aktiivseks ravimiks OBT-s. Sarnaselt loeti ka darunaviiri kasutamine OBT-s varasemalt darunaviiri mittesaanud patsientidel üheks aktiivseks ravimiks OBT-s.

Raltegraviiri toimel saavutas viroloogilise ravivastuse (HIV RNA < 50 koopiat/ml) 16. nädalal 61,7%, 48. nädalal 62,1% ja 96. nädalal 57,0% patsientidest (ravi mittelõpetanud võrdsustati ravivastuse puudumisega). Mõnedel patsientidel tekkis 16. ja 96. nädala vahel viiruskoopiate hulga suurenemine. Sellega seotud teguriteks on kõrge ravieelne viiruskoopiate hulk ja OBT, mis ei sisaldanud vähemalt ühte tugevatoimelist ravimit.

Üleminek raltegraviirile

SWITCHMRK 1 & 2 (protokollid 032 ja 033) uuringutes hinnati HIV-nakkusega patsiente, kes said supressiivset (skriining HIV RNA < 50 koopiat/ml; stabiilne ravirežiim > 3 kuud) ravi 200 mg lopinaviiri (+) 50 mg ritonaviiriga (2 tabletti kaks korda ööpäevas), lisaks vähemalt 2 nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitorit, ja randomiseeriti neid 1 : 1, jätkamaks ravi lopinaviiri (+) ritonaviiriga (2 tabletti kaks korda ööpäevas) (vastavalt n = 174 ja n = 178) või asendades kombinatsiooni lopinaviir (+) ritonaviir 400 mg raltegraviiriga kaks korda ööpäevas (vastavalt n = 174 ja n = 176). Varem viroloogilise ebaõnnestumisega patsiente uuringusse ei võetud ning eelnevate retroviirusvastaste raviviiside arv ei olnud piiratud.

Need uuringud lõpetati 24. nädalal pärast esmase efektiivsuse analüüsi, kuna need ei näidanud, et raltegraviiri efektiivsus ei ole kehvem võrreldes kombinatsiooniga lopinaviir (+) ritonaviir. Mõlemas uuringus säilis 24. nädalal 84,4% raltegraviirirühma patsientidest HIV RNA pärssimine kuni vähem kui 50 koopiat/ml, võrreldes 90,6%-ga lopinaviiri (+) ritonaviirirühma patsientidega (katkestajad = ravi ebaõnnestumine). Teavet vajaduse kohta manustada raltegraviiri koos kahe teise toimeainega vt lõigust 4.4.

Varem ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid

STARTMRK (mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuring) hindas raltegraviiri 400 mg (kaks korda ööpäevas) ohutust ja retroviirusvastast toimet võrreldes 600 mg efavirensiga (magamaminekul) varem ravi mittesaanud HIV-nakkusega patsientidel, kelle HIV RNA oli > 5000 koopiat/ml, kombinatsioonis emtritsitabiini (+) tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga. Randomiseerimine kihitati HIV RNA taseme mõõtmise ($\leq 50\,000$ koopiat/ml ja $> 50\,000$ koopiat/ml) ning B- või C-hepatiidi olemasolu (positiivne või negatiivne) järgi.

Patsientide demograafilised andmed (sugu, vanus ja rass) ning lähteandmed olid kaks korda ööpäevas 400 mg raltegraviiri ja magamamineku hetkel 600 mg efavirensi saavate patsientide rühmal võrreldavad.

48. nädala ja 240. nädala analüüside tulemused

Esmaste efektiivsuse tulemusnäitajate seisukohast oli 48 nädala järel HIV RNA < 50 koopiat/ml patsientide osakaal raltegraviiri saanud rühmal 241/280 (86,1%) ja efavirensi saanud rühmal 230/281 (81,9%). Ravi erinevus (raltegraviir – efavirens) oli 4,2% ning seotud 95% usaldusintervall (-1,9; 10,3), mis tõestab, et raltegraviir ei ole halvem efavirensist (mittehalvemuse p-väärtus < 0,001). 240. nädalal oli ravi erinevus (raltegraviir – efavirens) 9,5% ning seotud 95% usaldusintervall (1,7; 17,3). Soovitusliku annusena 400 mg raltegraviiri kaks korda ööpäevas saanud STARTMRK uuringu patsientide 48. nädala ja 240. nädala tulemused on toodud tabelis 5.

Tabel 5
Efektiivsuse tulemused 48. ja 240. nädalal

STARTMRK uuring	48 nädalat		240 nädalat	
	Raltegraviir 400 mg 2 x päevas (N = 281)	Efavirens 600 mg magama- minekul (N = 282)	Raltegraviir 400 mg 2 x päevas (N = 281)	Efavirens 600 mg magama- minekul (N = 282)
Patsientide %, kellel saavutati HIV-RNA < 50 koopiat/ml (95% CI)				
Kõik patsiendid [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 koopiat/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 ja ≤ 200 rakku/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 rakku/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Viiruse alatüüp klaad B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Mitte-klaad B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
CD4 rakkude arvu keskmine muutus, rakku/mm³ (95% CI)				
Kõik patsiendid [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 koopiat/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 ja ≤ 200 rakku/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 rakku/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Viiruse alamtüüp klaad B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Mitte-klaad B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebatõhususega: ravi enneaegselt katkestanud patsiendid on seejärel võrdsustatud ravivastuse puudumisega. Toodud on ravivastusega patsientide arv (%) ja seotud 95% usaldusintervall.

[‡] Prognostiliste faktorite analüüsimisel on virooloogilise vastuse puudumine edasi kantud patsientide protsendi arvutamisel, kellel saavutati < 50 ja 400 koopiat/ml. CD4-arvu keskmise muutuse arvutamisel on virooloogilise vastuse puudumisel edasi kantud algväärtus.

Märkus: analüüs põhineb olemasolevatel andmetel.

Raltegraviir ja efavirens manustati koos emtritsitabiini (+) tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga.

Lapsed

Lapsed ja noorukid vanuses 2...18 eluaastat

IMPAACT P1066 on I/II faasi avatud mitmekeskuseline uuring hindamaks raltegraviiri farmakokineetilisi omadusi, ohutust, taluvust ja efektiivsust HIV nakkusega lastel. Selles uuringus osalesid 126 ravi saanud last ja noorukit vanuses 2...18 eluaastat. Patsiendid kihitati vanuse järgi, võttes kõigepealt uuringusse noorukid ja seejärel nooremad lapsed. Patsiendid said kas 400 mg tabletti (6...18-aastased) või närimistabletti (2- kuni alla 12-aastased). Raltegraviiri manustati koos optimeeritud foonraviga.

Esialgses sobiva annuse otsimise etapis viidi läbi põhjalik farmakokineetiline hindamine. Annuse valikul oli eesmärgiks saavutada vastuvõetav lühiajaline ohutus ja täiskasvanutel nähtuga sarnane raltegraviiri plasma ekspositsioon ning baaskontsentratsioon. Pärast annuse valikut võeti uuringusse veel patsiente pikaajalise ohutuse, taluvuse ja efektiivsuse hindamiseks. 126 patsiendist 96 said raltegraviiri soovitatud annuses (vt lõik 4.2).

Tabel 6

Algtaseme näitajad ja efektiivsuse tulemused 24. ja 48. nädalal uuringust IMPAACT P1066 (2...18-aastased)

Parameeter	Lõpuks valitud annust saanud patsiendid	
	N = 96	
Demograafilised andmed		
Vanus (aastates), mediaan [vahemik]	13 [2...18]	
Meessoost	49%	
Rass		
Europiidne	34%	
Negriidne	59%	
Algtaseme näitajad		
Plasma HIV-1 RNA (\log_{10} koopiat/ml), keskmine [vahemik]	4,3 [2,7...6]	
T-helpersrakkude (CD4) arv (rakku/mm ³), mediaan [vahemik]	481 [0...2361]	
T-helpersrakkude (CD4) suhtarv, mediaan [vahemik]	23,3% [0...44]	
HIV 1 RNA > 100 000 koopiat/ml	8%	
USA Haiguste Kontrolli ja Ennetuse Keskuste (US Centers for Disease Control and Prevention, CDC) järgi HIV kategooria B või C	59%	
Varasem ART-i kasutus ravimirühma järgi		
NNRTI	78%	
PI	83%	
Ravivastus	24. nädal	48. nädal
Saavutati $\geq 1 \log_{10}$ HIV RNA vähenemine algtasemest või < 400 koopiat/ml	72%	79%
Saavutati HIV RNA < 50 koopiat/ml	54%	57%
Keskmine T-helpersrakkude (CD4) arvu suurenemine algtasemest (%)	119 rakku/mm ³ (3,8%)	156 rakku/mm ³ (4,6%)

Imikud ja väikelapsed vanuses 4 nädalat kuni alla 2 eluaasta

Uuringusse IMPAACT P1066 kaasati ka HIV-nakkusega 4. nädala kuni alla 2 aasta vanused imikud ja väikelapsed, kes olid eelnevalt saanud retroviirusvastast ravi kas profülaktikaks, et vältida viiruse ülekannet emalt lapsele, ja/või osana HIV-nakkuse retroviirusvastasest kombinatsioonravist. Raltegraviiri manustati suukaudse suspensiooni graanulitena toidust sõltumatult kombinatsioonis optimeeritud foonraviga, mis kahel kolmandikul patsientidel sisaldas lopinaviiri ja ritonaviiri.

Tabel 7

Algtaseme näitajad ja efektiivsuse tulemused 24. ja 48. nädalal uuringust IMPAACT P1066 (4 nädala kuni alla 2 aasta vanused)

Parameeter	N = 26	
Demograafilised andmed		
Vanus (nädalates), mediaan [vahemik]	28 [4...100]	
Meessoost	65%	
Rass		
Europiidne	8%	
Negriidne	85%	
Algtaseme näitajad		
Plasma HIV-1 RNA (\log_{10} koopiat/ml), keskmine [vahemik]	5,7 [3,1...7]	
CD4 rakkude arv (rakku/mm ³), mediaan [vahemik]	1400 [131...3648]	
CD4 rakkude suhtarv, mediaan [vahemik]	18,6% [3,3...39,3]	
HIV-1 RNA > 100 000 koopiat/ml	69%	
USA Haiguste Kontrolli ja Ennetuse Keskuste (US Centers for Disease Control and Prevention, CDC) järgi HIV kategooria B või C	23%	
Varasem ART-i kasutus ravimirühma järgi		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
Ravivastus	24. nädal	48. nädal
Saavutati $\geq 1 \log_{10}$ HIV RNA vähenemine algtasemest või < 400 koopiat/ml	91%	85%
Saavutati HIV RNA < 50 koopiat/ml	43%	53%
Keskmine CD4 rakkude arvu suurenemine algtasemest (%)	500 rakku/mm ³ (7,5%)	492 rakku/mm ³ (7,8%)
Viroloogilise ravivastuse puudumine	24. nädal	48. nädal
Ravile mittereageerimine	0	0
Ravivastuse kadumine	0	4
Teadaoleva genotüübiga isikute arv*	0	2

* Ühel patsiendil oli mutatsioon positsioonis 155.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Nagu näitas tervetel vabatahtlikel tühja kõhuga ühekordsete suukaudsete annuste manustamine, imendub raltegraviir kiiresti, t_{max} on ligikaudu 3 tundi. Raltegraviiri AUC ja C_{max} suurenevad proportsionaalselt annusega vahemikus 100...1600 mg. Raltegraviiri C_{12h} suureneb proportsionaalselt annusega vahemikus 100...800 mg ja veidi vähem kui proportsionaalselt annusega vahemikus 100...1600 mg. Annuse proportsionaalsus patsientidel ei ole tõestatud.

Kaks korda ööpäevas manustamisel saabub farmakokineetiline püsiseisund kiiresti, ligikaudu esimese 2 ravipäeva jooksul. AUC ja C_{max} suurenemine on vähene või puudub ning C_{12h} suureneb vähesel määral. Raltegraviiri absoluutne biosaadavus ei ole kindlaks tehtud.

Raltegraviiri võib manustada koos toiduga või ilma. HIV-positiivsete patsientidega läbi viidud kesketes ohutuse ja tõhususe uuringutes manustati raltegraviiri söögiaegadest sõltumatult. Raltegraviiri mitme annuse manustamine pärast mõõduka rasvasisaldusega einet ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral raltegraviiri AUC-d, mis suurenes 13% võrreldes manustamisega tühjale kõhule. Mõõduka rasvasisaldusega toidu järel manustatuna oli raltegraviiri C_{12h} 66% suurem ja C_{max} 5% suurem võrreldes manustamisega tühjale kõhule. Raltegraviiri manustamisel suure rasvasisaldusega eine järel suurenesid AUC ja C_{max} ligikaudu 2 korda ja C_{12h} 4,1 korda. Raltegraviiri manustamisel vähesel rasvasisaldusega eine järel vähenesid AUC ja C_{max} vastavalt 46% ja 52%; C_{12h}

jäi üldjoontes samaks. Paistab, et toit suurendab raltegraviiri farmakokineetilist varieeruvust võrreldes tühja kõhuga.

Üldiselt täheldati raltegraviiri farmakokineetikas märkimisväärselt varieeruvust. BENCHMRK 1-s ja BENCHMRK 2-s täheldatud C_{12h} korral oli variatsioonikoefitsient (*coefficient of variation, CV*) inimestevahelisel varieeruvusel 212% ja individuaalsel varieeruvusel 122%. Varieeruvuse põhjusteks võivad olla erinevused, mis on tingitud raltegraviiri manustamisest koos toidu ja teiste ravimitega.

Jaotumine

Raltegraviiri seonduvus inimese plasmavalkudega on ligikaudu 83% kontsentratsioonivahemikus 2...10 μM .

Rottidel läbis raltegraviir kergesti platsentat, kuid ei tunginud olulisel määral ajju.

Kahes uuringus, kus HIV-1 infektsiooniga patsiendid said 400 mg raltegraviiri kaks korda ööpäevas, oli raltegraviir tserebrospinaalvedelikus kergesti kindlaks tehtav. Esimeses uuringus (n=18) oli tserebrospinaalvedeliku kontsentratsiooni mediaan 5,8% (vahemik 1 kuni 53,5%) vastavast plasmakontsentratsioonist. Teises uuringus (n=16) oli tserebrospinaalvedeliku kontsentratsiooni mediaan 3% (vahemik 1 kuni 61%) vastavast plasmakontsentratsioonist. Need näitajate mediaanid on ligikaudu 3 kuni 6 korda madalamad kui raltegraviiri vaba plasmafraktsioon.

Biotransformatsioon ja eritumine

Raltegraviiri näiline terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 9 tundi, põhiosa AUC-ist annab lühem α -faasi poolväärtusaeg (~ 1 tund). Pärast radioloogiliselt märgistatud raltegraviiri suukaudse annuse manustamist eritus annusest ligikaudu 51% roojaga ja 32% uriiniga. Roojas leidis ainult raltegraviiri, millest enamik on tõenäoliselt saadud sapiga eritunud raltegraviir-glükuronidi hüdrolüüsil, nagu täheldati prekliinilistes uuringutes. Uriinis tehti kindlaks kaks komponenti, nimelt raltegraviir ja raltegraviir-glükuronid, mis moodustasid vastavalt ligikaudu 9% ja 23% annusest. Põhiline ringlev komponent oli raltegraviir, mis moodustas ligikaudu 70% kogu radioaktiivsusest; ülejäänud radioaktiivsuse plasmas moodustas raltegraviir-glükuronid. Isovorm-selektiivseid keemilisi inhibiitoreid ja cDNA-ekspresseritud UDP-glükuronüültransferaase (UGT) kasutanud uuringud näitavad, et UGT1A1 on põhiline raltegraviir-glükuronidi moodustumise eest vastutav ensüüm. Seega andmed näitavad, et raltegraviiri eritumise põhiline mehhanism inimestel on UGT1A1-vahendatud glükuronisatsioon.

UGT1A1 polümorfism

30 *28/*28 genotüübiga isiku võrdluses 27 metsik-tüüpi genotüübiga isikuga oli AUC-i geomeetriline keskmine 90% usaldusvahemikuga 1,41 (0,96; 2,09) ja C_{12h} geomeetriline keskmine oli 1,91 (1,43; 2,55). Annuse kohandamist ei peeta vajalikuks isikutel, kel on geneetilise polümorfismi tõttu vähenenud UGT1A1 aktiivsus.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Ravimvormide võrdlusuuringu järgi tervetel täiskasvanud vabatahtlikel on närimistablett ja suukaudse suspensiooni graanulid suurema suukaudse biosaadavusega kui 400 mg tablett. Selles uuringus viis närimistableti manustamine rohke rasvasisaldusega einega keskmiselt AUC-i vähenemiseni 6%, C_{max} -i vähenemiseni 62% ja C_{12h} -i suurenemiseni 188% võrreldes manustamisega tühjale kõhule. Närimistableti manustamine rohke rasvasisaldusega einega ei mõjuta raltegraviiri farmakokineetikat kliiniliselt tähendusrikkal määral ja närimistabletti võib manustada sõltumata toidust. Toidu mõju suukaudse suspensiooni graanulite ravimvormile ei ole uuritud.

Tabelis 8 on esitatud farmakokineetilised näitajad 400 mg tablettidele, närimistablettidele ja suukaudse suspensiooni graanulitele kehakaalu järgi.

Tabel 8

Raltegraviiri farmakokineetilised näitajad uuringus IMPAACT P1066 pärast lõigus 4.2 mainitud annuste manustamist (välja arvatud vastsündinud)

Kehakaal	Ravimvorm	Annus	N*	Geomeetriline keskmine (%CV†) AUC _{0-12h} (µM•h)	Geomeetriline keskmine (%CV†) C _{12h} (nM)
≥ 25 kg	Õhukese polümeerikattega tablett	400 mg kaks korda ööpäevas	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥ 25 kg	Närimistablett	Annustamine kehakaalu järgi, vt tabel 1	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 kuni alla 25 kg	Närimistablett	Annustamine kehakaalu järgi, vt tabel 2	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 kuni alla 20 kg	Suukaudne suspensioon	Annustamine kehakaalu järgi, vt suukaudse suspensiooni graanulite annustamistabel	19	24,5 (43%)	113 (69%)

* Lõpuks soovitava annusega põhjalikke farmakokineetilisi tulemusi omanud patsientide arv.
† Geomeetriline variatsioonikoefitsient.

Eakad

Uuritud vanusevahemikus (19...84 eluaastat, kusjuures üksikud isikud olid üle 65-aastased) ei täheldatud tervetel isikutel ja HIV-1 infektsiooniga patsientidel vanuse kliiniliselt olulist mõju raltegraviiri farmakokineetikale.

Sugu, rass ja kehamassiindeks

Soolisi, rassilisi või kehamassiindeksist tingitud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi ei ole täiskasvanutel täheldatud.

Neerukahjustus

Vähesel määral eritub raltegraviir muutumatul kujul neerude kaudu. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi raske neerupuudulikkusega patsientide ja tervete isikute vahel ei ole täiskasvanutel täheldatud (vt lõik 4.2). Kuna ei ole teada, mil määral on raltegraviir dialüüsitav, tuleb ravimi manustamist enne dialüüsi vältida.

Maksakahjustus

Raltegraviiri eliminatsioon toimub peamiselt glükuronisatsiooni teel maksas. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi mõõduka maksapuudulikkusega patsientide ja tervete isikute vahel ei ole täiskasvanutel täheldatud. Raske maksapuudulikkuse mõju raltegraviiri farmakokineetikale ei ole uuritud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hiirtel, rottidel, koertel ja küülikutel on läbi viidud raltegraviiri mittekliinilised uuringud, kaasa arvatud farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, arengutoksilisuse ja juveniilse toksilisuse uuringud. Kliinilistest annustest piisavalt suuremate annuste korral ei täheldatud kahjulikku toimet inimesele.

Mutageensus

In vitro mikrobiaalse mutageneesi (Amesi) testide, DNA lõhustamise *in vitro* leeliselise elueerimise testide ning *in vitro* ja *in vivo* kromosoomi aberratsiooni testide põhjal ei ole mutageensususe või genotoksilisuse ilminguid täheldatud.

Kartsinogeensus

Raltegraviiri kartsinogeensusuuring hiirtel ei näidanud mingit kartsinogeenset potentsiaali. Suurimate annuste juures 400 mg/kg ööpäevas emastele ja 250 mg/kg ööpäevas isastele hiirtele oli süsteemne ekspositsioon samasugune nagu kliinilise annusega 400 mg kaks korda ööpäevas. Rottidel avastati nina/ninaneelu kasvaja (lamerakuline vähk) annuste korral 300 mg/kg ja 600 mg/kg ööpäevas emastel ning 300 mg/kg ööpäevas isastel rottidel. Selle kasvaja põhjuseks võis olla ravimi paikne ladestumine ja/või aspireerimine nina/ninaneelu limaskestale suukaudse toitmise korral ning sellele järgnev krooniline ärritus ja põletik. Siiski on tõenäoline, et ettenähtud kliinilisel kasutamisel ei ole see oluline. Mittetähtsat kahjuliku toime taseme (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) juures oli süsteemne ekspositsioon sama mis kliinilise annusega 400 mg kaks korda ööpäevas. Standardsed genotoksilisuse uuringud mutageensuse ja klastogeensuse hindamiseks olid negatiivsed.

Arengutoksilisus

Rottidel ja küülikutel läbi viidud arengutoksilisuse uuringutes ei täheldatud raltegraviiril teratogeenset toimet. Lisaroiete (normaalse arenguprotsessi variant) esinemissageduse vähest suurenemist täheldati roti loodetel, kui emasloomadel ravimi ekspositsioon ületas 4,4 korda inimesel esineva ekspositsiooni raltegraviiri kasutamisel annuses 400 mg kaks korda ööpäevas (AUC_{0-24h} põhjal). Arenguhäireid ei täheldatud, kui ekspositsioon ületas 3,4 korda inimesel saavutatavast ekspositsioonist annuse 400 mg kaks korda ööpäevas kasutamisel (AUC_{0-24h} põhjal). Sarnaseid toimeid küülikutel ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

25 mg närimistablett

- Hüdroksüpropüültselluloos
- Sukraloos
- Naatriumsahhariin
- Naatriumtsitraatdihüdraat
- Mannitool (E421)
- Monoammooniumglütsürritsinaat
- Sorbitool (E420)
- Fruktoos
- Banaani maitseaine
- Apelsini maitseaine
- Maskeeriv maitseaine
- Aspartaam (E951)
- Sahharoos
- Krospovidoon, tüüp A
- Naatriumstearüülfumaraat
- Magneesiumstearaat
- Hüpromelloos 2910/6cP
- Makrogool/PEG 400
- Etüültselluloos 20 cP
- Ammooniumhüdroksiid
- Keskmise ahelapikkusega triglütseriidid
- Oleiinhape
- Kollane raudoksiid

100 mg närimistablett

- Hüdroksüpropüültselluloos
- Sukraloos
- Naatriumsahhariin
- Naatriumtsitraatdihüdraat

- Mannitool (E421)
- Monoammooniumglütsüürtsinaat
- Sorbitool (E420)
- Fruktoos
- Banaani maitseaine
- Apelsini maitseaine
- Maskeeriv maitseaine
- Aspartaam (E951)
- Sahharoos
- Krosповidoon, tüüp A
- Naatriumstearüülfumaraat
- Magneesiumstearaat
- Hüpromelloos 2910/6cP
- Makrogool/PEG 400
- Etüülselluloos 20 cP
- Ammooniumhüdrokxiid
- Keskmise ahelapikkusega triglütseriidid
- Oleiinhape
- Punane raudoksiid
- Kollane raudoksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida pudel tihedalt suletuna, koos kuivatusainega niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on lastekindel polüpropüleenkork, kaitsetihend ja sees kuivatusaine silikageel ning 60 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20/12/2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14/05/2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ISENTRESS 100 mg suukaudse suspensiooni graanulid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kotike sisaldab 100 mg raltegraviiri (kaaliumsoolana). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on suukaudse suspensiooni kontsentratsioon 10 mg/ml.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks kotike sisaldab kuni: 0,5 mg fruktoosi, 1,5 mg sorbitooli ja 4,7 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni graanulid.

Valge kuni valkjask granulaarne pulber, mis võib sisaldada kollaseid või beeži kuni helepruune osakesi, ühekordselt kasutatavas kotikeses.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ISENTRESS kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega on näidustatud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks (vt lõigud 4.2, 4.4, 5.1 ja 5.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega arst.

Annustamine

ISENTRESS'i tuleb kasutada kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste raviviisidega (*anti-retroviral therapies*, ART) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kuna ravimvormide farmakokineetilised profiilid on erinevad, siis ei tohi 400 mg tablette ega 600 mg tablette asendada suukaudse suspensiooni graanulite ega närimistablettidega (vt lõik 5.2). Suukaudse suspensiooni graanuleid ja närimistablette ei ole uuritud HIV-nakkusega noorukitel (vanuses 12...18 eluaastat) ega täiskasvanutel.

Vastsündinud, imikud ja väikelapsed

Annustamine on kehakaalust lähtuv alates sünnist, nagu on toodud tabelis 1 ja tabelis 2. Patsiendid võivad kasutada suukaudse suspensiooni graanuleid seni, kuni nende kehakaal on alla 20 kg. Patsientidel kehakaaluga 11...20 kg võib kasutada kas suukaudse suspensiooni graanuleid või närimistabletti, nagu on toodud tabelis 1 (vt lõik 5.2). Lisateabe saamiseks annustamise kohta vt närimistableti ravimi omaduste kokkuvõtet.

Raltegraviiri ohutus ja efektiivsus enneaegsetel (gestatsioonivanusega < 37 nädalat) ja madala sünnikaaluga (< 2000 g) vastsündinutel ei ole tõestatud. Selle vanuserühma kohta puuduvad andmed ja annustamissoovitusi ei saa anda.

Tabel 1

ISENTRESS'i suukaudse suspensiooni graanulite ja närimistablettide soovitatav annus* vähemalt 4 nädala vanustele lastele kehakaaluga 3 kuni 25 kg

Kehakaal (kg)	Manustatav suspensiooni maht (annus)	Närimistablettide arv
3 kuni alla 4	2,5 ml (25 mg) kaks korda ööpäevas	
4 kuni alla 6	3 ml (30 mg) kaks korda ööpäevas	
6 kuni alla 8	4 ml (40 mg) kaks korda ööpäevas	
8 kuni alla 11	6 ml (60 mg) kaks korda ööpäevas	
11 kuni alla 14 [†]	8 ml (80 mg) kaks korda ööpäevas	3 x 25 mg kaks korda ööpäevas
14 kuni alla 20 [†]	10 ml (100 mg) kaks korda ööpäevas	1 x 100 mg kaks korda ööpäevas
20 kuni alla 25		1,5 x 100 mg [‡] kaks korda ööpäevas

* Kehakaalust lähtuvad annustamissoovitused närimistableti ja 10 ml veega segatud suukaudse suspensiooni manustamiseks põhinevad ligikaudsel annusel 6 mg/kg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.2).
[†] Kehakaalu 11...20 kg puhul võib kasutada mõlemat ravimvormi.
Märkus. Närimistabletid on saadaval 25 mg ja 100 mg tablettidena.
[‡] 100 mg närimistableti saab jagada võrdseteks 50 mg annusteks.
Kui vähegi võimalik, tuleb tablettide katki tegemist siiski vältida.

Tabel 2

ISENTRESS'i suukaudse suspensiooni soovitatav annus ajaliste vastsündinutele (sünnist kuni 4 nädala [28 päeva] vanuseni)*

Märkus. Kui ema on võtnud ISENTRESS'i 2...24 tundi enne lapse sündimist, siis tuleb imikule esimene annus manustada 24...48 tundi pärast sündimist.

Kehakaal (kg)	Manustatav suspensiooni maht (annus)
Sünnist kuni 1 nädala vanuseni - annustamine üks kord ööpäevas[†]	
2 kuni alla 3	0,4 ml (4 mg) üks kord ööpäevas
3 kuni alla 4	0,5 ml (5 mg) üks kord ööpäevas
4 kuni alla 5	0,7 ml (7 mg) üks kord ööpäevas
1 kuni 4 nädalat - annustamine kaks korda ööpäevas[‡]	
2 kuni alla 3	0,8 ml (8 mg) kaks korda ööpäevas
3 kuni alla 4	1 ml (10 mg) kaks korda ööpäevas
4 kuni alla 5	1,5 ml (15 mg) kaks korda ööpäevas

*Enneaegsete vastsündinute kohta puuduvad andmed. ISENTRESS'i ei ole soovitatav kasutada enneaegsetel vastsündinutel.
[†] Annustamissoovitus põhineb ligikaudsel arvestusel 1,5 mg/kg/annuse kohta.
[‡] Annustamissoovitus põhineb ligikaudsel arvestusel 3 mg/kg/annuse kohta.

Suukaudse suspensiooni maksimaalne annus on 100 mg kaks korda ööpäevas.

Üks ühekordselt kasutatav kotike sisaldab 100 mg raltegraviiri, mis tuleb segada 10 ml veega. Manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni kontsentratsioon on 10 mg/ml (vt lõik 6.6).

Patsiendiga peab käima kokkulepitud aegadel arsti juures, sest ISENTRESS'i annust tuleb kohandada lapse kasvamise järgi.

Lisaks on saadaval teised ravimvormid ja tugevused:

ISENTRESS on saadaval ka 400 mg tablettidena kasutamiseks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel kehakaaluga vähemalt 25 kg, kes on võimelised tabletti neelama. Patsientidel, kes kaaluvad vähemalt 25 kg, kuid ei ole võimelised tabletti neelama, tuleks kaaluda närimistableti kasutamist. Lisateabe saamiseks annustamise kohta vt 400 mg tableti ja närimistableti ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Täiskasvanutele ja lastele (kehakaaluga vähemalt 40 kg) on ISENTRESS saadaval ka 600 mg tablettidena, mida manustatakse 1200 mg (kaks 600 mg tabletti) ühekordse ööpäevase annusena varem ravi mittesaanud patsientidele või patsientidele, kes on viroloogiliselt supresseeritud ISENTRESS'i algse raviskeemiga 400 mg kaks korda ööpäevas. Lisainfo saamiseks annustamise kohta lugege 600 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

Eakad

Raltegraviiri kasutamise kohta eakatel on andmeid piiratult (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb ISENTRESS'i kasutada neil ettevaatusega.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Raltegraviiri ohutus ja efektiivsus raske kaasuva maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud. Seetõttu tuleb ISENTRESS'i kasutamisel raske maksakahjustusega patsientidel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4. ja 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne.

ISENTRESS'i suukaudse suspensiooni graanuleid võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Üksikasjalik teave suspensiooni valmistamise ja manustamise kohta vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine teave

Patsiente tuleb teavitada sellest, et retroviirusvastane ravi ei ravi HIV-infektsioonist terveks, samuti ei ole tõestatud, et see hoiaks ära HIV ülekandumise teistele vere kaudu.

Raltegraviiril on suhteliselt madal resistentsuse geneetiline barjäär. Seega, kui võimalik, tuleb raltegraviiri manustada koos kahe teise ART-iga, vähendamaks viirusvastase ravi ebaõnnestumise ja resistentsuse väljakujunemise ohtu (vt lõik 5.1).

Varem ravi mittesaanud patsientidel on kliiniliste uuringute andmed raltegraviiri kohta piirdunud kasutamisega kombinatsioonis kahe nukleotiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoriga (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) (emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga).

Depressioon

Teatatud on depressioonist, sealhulgas suitsidaalsest mõtlemisest ja käitumisest; eriti patsientidel, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatiline haigus. Patsientidega, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatiline haigus, tuleb olla ettevaatlik.

Maksakahjustus

Raltegraviiri ohutus ja efektiivsus raske kaasuva maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud. Seetõttu tuleb raltegraviiri kasutamisel raske maksakahjustusega patsientidel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2. ja 5.2).

Olemasoleva maksahaiguse, sealhulgas kroonilise hepatiidiga patsientidel esineb kombineeritud retroviirusvastase ravi ajal sagedamini maksatalitluse häireid, mida tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel esineb maksahaiguse ägenemise nähte, peab kaaluma ravi katkestamist või lõpetamist.

Kombineeritud retroviirusvastast ravi saavatel kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi peetakse mitmeteguriliseks haiguseks (selle teket soodustavad näiteks kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon, suurem kehamassiindeks), on just kaugelarenenud HIV nakkusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saavate patsientide korral täheldatud osteonekroosi juhte. Patsiente tuleb nõustada pöörduma arsti poole, kui neil esineb liigese valulikkust ja valu, liigesejäikust või liikumise piiratust.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jiroveci* (varem tuntud kui *Pneumocystis carinii*) pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedä mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Antatsiidid

Raltegraviiri manustamine koos alumiiniumi ja magneesiumi sisaldavate antatsiididega vähendas raltegraviiri plasmakontsentratsiooni. Raltegraviiri manustamine koos alumiiniumi ja/või magneesiumi sisaldavate antatsiididega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Rifampitsiin

Raltegraviiri manustamisel koos tugevatoimeliste uridiini difosfaatglükuronosüültransferaasi (UGT) 1A1 indutseerijatega (näiteks rifampitsiin) tuleb olla ettevaatlik. Rifampitsiin vähendab raltegraviiri plasmakontsentratsiooni, selle mõju raltegraviiri efektiivsusele ei ole teada. Siiski, kui rifampitsiiniga koosmanustamist ei ole võimalik välistada, võib kaaluda täiskasvanutel raltegraviiri annuse kahekordistamist. Puuduvad andmed soovitude andmiseks raltegraviiri manustamiseks koos rifampitsiiniga patsientidel vanuses alla 18 eluaasta (vt lõik 4.5).

Müopaatia ja rabdomüolüüs

On teatatud müopaatia ja rabdomüolüüsi esinemisest. Manustage ettevaatusega patsientidele, kellel on varem olnud müopaatiat ja rabdomüolüüsi või kellel on vastavaid riskitegureid, sh teised ravimid, mis võivad teadaolevalt neid haigusi põhjustada (vt lõik 4.8).

Rasked naha- ja ülitundlikkusreaktsioonid

Patsientidel, kes on võtnud enamikel juhtudel raltegraviiri koos teiste ravimpreparaatidega, mida on seostatud nende reaktsioonidega, on teatatud rasketest, potentsiaalselt eluohtlikest ja surmaga lõppenud nahareaktsioonidest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist. Teatatud on ka ülitundlikkusreaktsioonidest, millele olid iseloomulikud lööve, süsteemsed sümptomid ja mõnikord organite funktsiooni kahjustus, sh maksapuudulikkus. Lõpetage raltegraviiri ja teiste selliseid reaktsioone põhjustada võivate ravimite võtmine otsekohe, kui tekivad raskete naha- ja ülitundlikkusreaktsioonide nähud ja sümptomid (sealhulgas, kuid mitte ainult, tugev lööve või lööve koos palavikuga, üldine halb enesetunne, väsimus, lihase- või liigesevalu, villid, suukahjustused, konjunktiviit, näoturse, hepatiit, eosinofiilia, angioödem). Tuleb jälgida patsiendi kliinilist seisundit, sh maksa aminotransferaase, ning alustada sobivat ravi. Kui pärast tugeva lööbe tekkimist raltegraviir-ravi või muude selliste ravimite manustamise lõpetamisega viivitada, võib reaktsioon muutuda eluohtlikuks.

Lööve

Löövet esines sagedamini varem ravi saanud patsientidel, kes said raltegraviiri ja darunaviiri sisaldavaid raviskeeme, võrreldes patsientidega, kes said raltegraviiri ilma darunaviirita või darunaviiri ilma raltegraviirita (vt lõik 4.8).

Fruktoos

Ravim sisaldab kuni 0,5 mg fruktoosi ühes kotikeses.
Fruktoos võib kahjustada hambaid.

Sahharoos

Ravim sisaldab kuni 4,7 mg sahharoosi ühes kotikeses.
Sahharoos võib kahjustada hambaid.
Päriliku harvaesineva fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoosi malabsorptsiooni või sukraas-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Sorbitool

Ravim sisaldab kuni 1,5 mg sorbitooli (E420) ühes kotikeses.
Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro uuringud näitavad, et raltegraviir ei ole tsütokroom P450 (CYP) ensüümide substraat ning ei inhibeeri CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või CYP3A, ei inhibeeri UDP glükuronosüültransferaase (UGT-d) 1A1 ja 2B7, ei indutseeri CYP3A4 ja ei inhibeeri P-glükoproteiini poolt vahendatud transporti. Nende andmete põhjal ei tohiks raltegraviir muuta ravimite farmakokineetikat, mis on nende ensüümide või P-glükoproteiini substraadid.

In vitro ja *in vivo* uuringute alusel elimineerub raltegraviir peamiselt UGT1A1 vahendusel toimuva glükuronisatsiooni teel.

Raltegraviiri farmakokineetikas täheldati märkimisväärset inimestevahelist ja individuaalset varieeruvust.

Raltegraviiri toime teiste ravimite farmakokineetikale

Koostoimeuuringutes ei olnud raltegraviiril kliiniliselt olulist toimet etraviriini, maraviroki, tenofoviirdisoproksiilfumaraadi, hormonaalsete kontratseptiivide, metadooni, midasolaami või botsepreviiri farmakokineetikale.

Mõnedes uuringutes põhjustas raltegraviiri manustamine koos darunaviiriga darunaviiri plasmakontsentratsiooni mõõduka vähenemise; sellise mõju mehhanism on teadmata. Siiski ei paista raltegraviiri mõju darunaviiri plasmakontsentratsioonile olema kliiniliselt oluline.

Teiste ravimite toime raltegraviiri farmakokineetikale

Arvestades, et raltegraviir metaboliseeritakse peamiselt läbi UGT1A, tuleb raltegraviiri manustamisel koos ravimitega, mis on tugevad UGT1A1 indutseerijad (nt rifampitsiin), olla ettevaatlik. Rifampitsiin vähendab raltegraviiri plasmakontsentratsiooni, selle mõju raltegraviiri efektiivsusele ei ole teada. Siiski, kui rifampitsiiniga koosmanustamist ei ole võimalik vältida, võib kaaluda täiskasvanutel raltegraviiri annuse kahekordistamist. Puuduvad andmed soovitude andmiseks raltegraviiri manustamiseks koos rifampitsiiniga patsientidel vanuses alla 18 eluaasta (vt lõik 4.4). Teiste ravimeid metaboliseerivate ensüümide tugevate indutseerijate, näiteks fenütoiini ja fenobarbitaali mõju UGT1A1-le ei ole teada. Nõrgema toimega indutseerijaid (nt efavirens, nevirapiin, etraviriin, rifabutiin, glükokortikoidid, naistepunaürt, pioglitason) võib kasutada raltegraviiri soovitatava annusega.

Raltegraviiri manustamisel koos ravimitega, mis on teadaolevalt tugevad UGT1A1 inhibiitorid (nt atasanaviir), võib suurenda raltegraviiri plasmakontsentratsioon. Nõrgema toimega UGT1A1 inhibiitorite (nt indinaviir, sakvinaaviir) toimel võib samuti suurenda raltegraviiri plasmakontsentratsioon, kuid vähemal määral, võrreldes atasanaviiriga. Ka tenofoviirdisoproksiilfumaraat võib suurendada raltegraviiri plasmakontsentratsiooni, kuid selle koostoime tekemehhanism ei ole teada (vt tabel 3). Kliinilistes uuringutes sai üsna suur osa patsientidest samaaegselt optimeeritud foonravi kas atasanaviiri ja/või tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga, mis mõlemad võivad suurendada raltegraviiri plasmakontsentratsiooni. Atasanaviiri ja/või tenofoviirdisoproksiilfumaraati kasutanud patsientide ohutusprofiil üldiselt ei erinenud nende patsientide omast, kes nimetatud ravimeid ei kasutanud. Seetõttu ei ole vaja raltegraviiri annust muuta.

Raltegraviiri manustamine koos kahevalentseid metallikatioone sisaldavate antatsiididega võib vähendada raltegraviiri imendumist kelaatimise tõttu põhjustades raltegraviirisalduse vähenemist plasmas. Alumiiniumi ja magneesiumi sisaldava antatsiidi võtmine 6 tunni jooksul pärast raltegraviiri manustamist vähendas märgatavalt raltegraviirisaldust plasmas. Seega ei ole raltegraviiri manustamine koos alumiiniumi ja/või magneesiumi sisaldavate antatsiididega soovitatav. Raltegraviiri manustamine koos kaltsiumkarbonaati sisaldava antatsiidiga vähendas raltegraviirisaldust plasmas, kuid seda koostoimet ei peeta kliiniliselt oluliseks. Seega, kui raltegraviiri manustatakse koos kaltsiumkarbonaati sisaldavate antatsiididega, ei ole vaja annust kohandada.

Raltegraviiri manustamine koos muude mao pH-d tõstvate ainetega (nt omeprasool ja famotidiin) võib suurendada imenduva raltegraviiri kogust ja põhjustada raltegraviirisalduse suurenemist plasmas (vt tabel 3). III faasi kliinilistes uuringutes olid ohutusandmed prootonpumba inhibiitoreid või H₂-antagoniste võtnud patsientide alarühmas sarnased nende omadega, kes ei võtnud neid antatsiide. Seetõttu ei ole vaja prootonpumba inhibiitorite või H₂-antagonistide kasutamisel annust kohandada.

Kõik koostoimete uuringud viidi läbi täiskasvanutel.

Tabel 3
Andmed farmakokineetiliste koostoimete kohta

Ravimid terapeutiliste klasside kaupa	Koostoime (mehhanism, kui on teada)	Soovitused samaaegse kasutamise kohta
RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID		
<i>Proteaasi inhibiitorid (PI)</i>		
Atasnaviir/ritonaviir (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↑ 41% raltegraviiri C _{12h} ↑ 77% raltegraviiri C _{max} ↑ 24% (UGT1A1 inhibeerimine)	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada.
Tipranaviir/ritonaviir (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↓ 24% raltegraviiri C _{12h} ↓ 55% raltegraviiri C _{max} ↓ 18% (UGT1A1 indutseerimine)	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada.
<i>Mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)</i>		
Efavirens (raltegraviir 400 mg ühekordse annusena)	raltegraviiri AUC ↓ 36% raltegraviiri C _{12h} ↓ 21% raltegraviiri C _{max} ↓ 36% (UGT1A1 indutseerimine)	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada.
Etraviriin (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↓ 10% raltegraviiri C _{12h} ↓ 34% raltegraviiri C _{max} ↓ 11% (UGT1A1 indutseerimine) etraviriini AUC ↑ 10% etraviriini C _{12h} ↑ 17% etraviriini C _{max} ↑ 4%	Raltegraviiri või etraviriini annust ei ole vaja kohandada.
<i>Nukleosiidsed/nukleotiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid</i>		
Tenofoviirdisoproksiilfumaraat (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↑ 49% raltegraviiri C _{12h} ↑ 3% raltegraviiri C _{max} ↑ 64% (koostoime mehhanism ei ole teada) tenofoviiri AUC ↓ 10% tenofoviiri C _{24h} ↓ 13% tenofoviiri C _{max} ↓ 23%	Raltegraviiri või tenofoviirdisoproksiilfumaraadi annust ei ole vaja kohandada.

Ravimid terapeutiliste klasside kaupa	Koostoime (mehhanism, kui on teada)	Soovitused samaaegse kasutamise kohta
<i>CCR5 inhibiitorid</i>		
Maravirok (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↓ 37% raltegraviiri C _{12h} ↓ 28% raltegraviiri C _{max} ↓ 33% (koostoime mehhanism ei ole teada) maraviroki AUC ↓ 14% maraviroki C _{12h} ↓ 10% maraviroki C _{max} ↓ 21%	Raltegraviiri või maraviroki annust ei ole vaja kohandada.
C-HEPATIIDIVIIRUSVASTASED AINED		
<i>NS3/4A proteaasi inhibiitorid</i>		
Botsepreviir (raltegraviir 400 mg ühekordse annusena)	raltegraviiri AUC ↑ 4% raltegraviiri C _{12h} ↓ 25% raltegraviiri C _{max} ↑ 11% (koostoime mehhanism ei ole teada)	Raltegraviiri või botsepreviiri annust ei ole vaja kohandada.
MIKROOBIDEVASTASED AINED		
<i>Mükobakteritevastased ained</i>		
Rifampitsiin (raltegraviir 400 mg ühekordse annusena)	raltegraviiri AUC ↓ 40% raltegraviiri C _{12h} ↓ 61% raltegraviiri C _{max} ↓ 38% (UGT1A1 indutseerimine)	Rifampitsiin vähendab raltegraviiri plasmakontsentratsiooni. Kui koosmanustamine rifampitsiiniga on vältimatu, võib kaaluda raltegraviiri annuse kahekordistamist (vt lõik 4.4).
RAHUSTID		
Midasolaam (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	midasolaami AUC ↓ 8% midasolaami C _{max} ↑ 3%	Raltegraviiri või midasolaami annust ei ole vaja kohandada. Antud tulemused näitavad, et raltegraviir ei inhibeeri ega indutseeri CYP3A4, seetõttu ei ole põhjust eeldada, et raltegraviir mõjutaks ravimite, mis on CYP3A4 substraadid, farmakokineetikat.

Ravimid terapeutiliste klasside kaupa	Koostoime (mehhanism, kui on teada)	Soovitused samaaegse kasutamise kohta
METALLIKATIOONI SISALDAVAD ANTATSIIDID		
Alumiinium- ja magneesium-hüdroksiidi sisaldav antatsiid (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	<p>raltegraviiri AUC ↓ 49%</p> <p>raltegraviiri C_{12h} ↓ 63%</p> <p>raltegraviiri C_{max} ↓ 44%</p> <p><u>2 tundi enne raltegraviiri</u></p> <p>raltegraviiri AUC ↓ 51%</p> <p>raltegraviiri C_{12h} ↓ 56%</p> <p>raltegraviiri C_{max} ↓ 51%</p> <p><u>2 tundi pärast raltegraviiri</u></p> <p>raltegraviiri AUC ↓ 30%</p> <p>raltegraviiri C_{12h} ↓ 57%</p> <p>raltegraviiri C_{max} ↓ 24%</p> <p><u>6 tundi enne raltegraviiri</u></p> <p>raltegraviiri AUC ↓ 13%</p> <p>raltegraviiri C_{12h} ↓ 50%</p> <p>raltegraviiri C_{max} ↓ 10%</p> <p><u>6 tundi pärast raltegraviiri</u></p> <p>raltegraviiri AUC ↓ 11%</p> <p>raltegraviiri C_{12h} ↓ 49%</p> <p>raltegraviiri C_{max} ↓ 10%</p> <p>(metallikatioonide kelaatimine)</p>	Alumiiniumi ja magneesiumi sisaldavad antatsiidid vähendavad raltegraviirisaldust plasmas. Raltegraviiri manustamine koos alumiiniumi ja/või magneesiumi sisaldavate antatsiididega ei ole soovitatav.
Kaltsiumkarbonaati sisaldav antatsiid (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	<p>raltegraviiri AUC ↓ 55%</p> <p>raltegraviiri C_{12h} ↓ 32%</p> <p>raltegraviiri C_{max} ↓ 52%</p> <p>(metallikatioonide kelaatimine)</p>	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada.
Teised METALLKATIOONID		
Rauasoolad	<p>Oodatav:</p> <p>raltegraviiri AUC ↓</p> <p>(metallikatioonide kelaatimine)</p>	Samaaegsel manustamisel rauasooladega on oodata raltegraviiri plasmakontsentratsioonide vähenemist; rauasoolade võtmine vähemalt kahe tunni vahega pärast raltegraviiri manustamist võib aidata seda toimet vähendada.
H2-BLOKAATORID JA PROOTONPUMBA INHIBIITORID		
Omeprasool (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	<p>raltegraviiri AUC ↑ 37%</p> <p>raltegraviiri C_{12h} ↑ 24%</p> <p>raltegraviiri C_{max} ↑ 51%</p> <p>(lahustuvus suurenes)</p>	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada.
Famotidiin (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	<p>raltegraviiri AUC ↑ 44%</p> <p>raltegraviiri C_{12h} ↑ 6%</p> <p>raltegraviiri C_{max} ↑ 60%</p> <p>(lahustuvus suurenes)</p>	Raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada.

Ravimid terapeutiliste klasside kaupa	Koostoime (mehhanism, kui on teada)	Soovitused samaaegse kasutamise kohta
HORMONAALSED KONTRATSEPTIIVID		
Etünnüülöstradiool Norelgestromiin (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	etünnüülöstradioli AUC ↓ 2% etünnüülöstradioli C _{max} ↑ 6% norelgestromiini AUC ↑ 14% norelgestromiini C _{max} ↑ 29%	Raltegraviiri ega (östrogeeni ja/või progesterooni sisaldavate) hormonaalsete kontratseptiivide annust ei ole vaja kohandada.
OPIOIDSED ANALGEETIKUMID		
Metadoon (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	metadooni AUC ↔ metadooni C _{max} ↔	Raltegraviiri või metadooni annust ei ole vaja kohandada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raltegraviiri suukaudse suspensiooni graanulite kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseduse tulemuste prospektiivsed andmed) raltegraviiri ekspositsiooniga 400 mg kaks korda ööpäevas esimese trimestri ajal näitab, et ravim ei põhjusta vääringuid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Keskmise hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseduse tulemuste prospektiivsed andmed) raltegraviiri ekspositsiooniga 400 mg kaks korda ööpäevas teise ja/või kolmanda trimestri ajal näitab, et loote-/neonataalse toksilisuse risk ei ole suurenenud.

Raltegraviiri suukaudse suspensiooni graanuleid tohib kasutada raseduse ajal üksnes juhul kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku riski lootele. Annustamissoovitused vt lõik 4.2.

Retroviirusvastaste ravimite rasedusregister

Et jälgida raltegraviiri rasedusaegse tahtmatu kasutamise mõju emale ja lootele, on loodud retroviirusvastaste ravimite rasedusregister. Arste kutsutakse üles registreerima patsiente sellesse registrisse.

Otsustades kasutada retroviirusvastaseid aineid HIV-infektsiooni raviks rasedatel ja seejärel vähendamaks HIV-i vertikaalse ülekandumise riski vastsündinule, tuleb üldise reeglina arvesse võtta nii loomkatsete andmeid kui ka kliinilist kogemust rasedatel, et iseloomustada loote ohutust.

Imetamine

Raltegraviir/metaboliidid erituvad rinnapiima sellisel määral, mis tõenäoliselt mõjutab vastsündinut/imikut. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et raltegraviir/metaboliidid erituvad piima (täpsemalt vt lõik 5.3).

Riski vastsündinule/väikelapsele ei saa välistada.

HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata last rinnaga toita, et vältida HIV-i ülekandumist.

Fertiilsus

Isastel ja emastel rottidel ei täheldatud mõju viljakusele annustega kuni 600 mg/kg/ööpäevas, mis ületas 3-kordselt inimeste plasmakontsentratsiooni soovitatud annuste korral.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõnedel patsientidel on raltegraviiri sisaldava raviskeemi kasutamisel täheldatud pearinglust. Pearinglus võib mõjutada mõnede patsientide autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes manustati 400 mg raltegraviiri kaks korda ööpäevas kombinatsioonis fikseeritud või optimeeritud baasraviskeemidega varem ravi mittesaanud (N=547) ja varem ravi saanud (N=462) täiskasvanutele kuni 96 nädala jooksul. Veel 531 varem ravi mittesaanud täiskasvanule manustati 1200 mg raltegraviiri üks kord ööpäevas koos emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga kuni 96 nädala jooksul. Vt lõik 5.1.

Kõige sagedasemad ravi ajal teatatud kõrvaltoimed olid peavalu, iiveldus ja kõhuvalu. Kõige sagedamini teatatud tõsised kõrvaltoimed olid immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom ja lööve. Kõrvaltoimete tõttu raltegraviiriga ravi katkestamise sagedus oli kliinilistes uuringutes 5% või vähem.

Turuletulekujärgselt oli raltegraviiri annustega 400 mg kaks korda ööpäevas aeg-ajalt teatatud tõsiseks kõrvaltoimeks rabdomüolüüs.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Järgnevalt on organsüsteemi klasside kaupa loetletud kõrvaltoimed, mis olid uurijate arvates põhjuslikult seotud raltegraviiriga (üksinda või kombinatsioonis teise ART-iga), samuti turuletulekujärgselt tuvastatud kõrvaltoimed. Esinemissagedused on määratletud kui sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoimed Raltegraviir (üksinda või kombinatsioonis ART-iga)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	genitaalherpes, follikuliit, gastroenteriit, <i>herpes simplex</i> , herpesviirusinfektsioon, <i>herpes zoster</i> , gripp, lümfisõlme mädanik, nakkuslik mollusk (<i>molluscum contagiosum</i>), nasofarüingiit, ülemiste hingamisteede infektsioon
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Aeg-ajalt	nahapapilloom
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	aneemia, rauavaegusaneemia, lümfisõlme valu, lümfadenopaatia, neutropeenia, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	immuunsuse reaktivatsiooni sündroom, ravim tundlikkus, ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage Aeg-ajalt	söögiisu vähenemine kahheksia, suhkurtõbi, düslipideemia, hüperkolesteroleemia, hüperglükeemia, hüperlipideemia, hüperfaagia, söögiisu suurenemine, polüdipsia, keha rasvkoe häire

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoimed Raltegraviir (üksinda või kombinatsioonis ART-iga)
Psühhiaatrilised häired	Sage Aeg-ajalt	ebatavalised unenäod, unetus, õudusunenäod, ebatavaline käitumine, depressioon vaimne häire, suitsiidikatse, ärevus, segasusseisund, masendus, raske depressioon, öine ärkamine, tuju muutus, paanikahoog, unehäired, suitsidaalsed mõtted, suitsidaalne käitumine (eriti patsientidel, kellel on anamneesis psühhiaatriline haigus)
Närvisüsteemi häired	Sage Aeg-ajalt	pearinglus, peavalu, psühhomotoorne hüperaktiivsus amneesia, karpaaletunni sündroom, kognitiivne häire, tähelepanuhäire, posturaalne pearinglus, maitsehäire, liigunisuus, hüpesteesia, letargia, mälu halvenemine, migreen, perifeerne neuropaatia, paresteesia, somnolentsus, pingepeavalu, treemor, halva kvaliteediga uni
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	nägemise halvenemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage Aeg-ajalt	vertiigo tinnitus
Südame häired	Aeg-ajalt	südamepekslemine, siinusbradükardia, ventrikulaarsed ekstrasüstolid
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	kuumahood, hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	häälekähedus, ninaverejooks, ninakinnisus
Seedetrakti häired	Sage Aeg-ajalt	meteorism, kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhupuhtus, iiveldus, oksendamine, düspepsia gastriit, ebamugavustunne kõhus, ülakõhuvalu, tundlikkus kõhu piirkonnas, ebamugavustunne pära piirkonnas, kõhukinnisus, suukuivus, ebamugavustunne ülakõhus, erosiivne duodeniit, rõhatised, gastroösofageaalne reflukshaigus, gingiviit, glossiit, valulik neelamine, äge pankreatiit, peptiline haavand, pärasoole verejooks
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	hepatiit, maksasteatoos, alkoholi põhjustatud maksapõletik, maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage Aeg-ajalt	lööve akne, alopeetsia, akneformne dermatiit, kuiv nahk, erüteem, näo kõhnumine, hüperhidroos, lipoatroofia, omandatud lipodüstroofia, lipoüpertroofia, öine higistamine, pruriigo, sügelus, generaliseerunud sügelus, makulaarne lööve, makulopapuloosne lööve, sügelev lööve, naha põletik, urtikaaria, kseroderma, Stevensi-Johnsoni sündroom, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	liigesevalu, artriit, seljavalu, küljevalu, lihas-skeleti valu, lihasvalu, kaelavalu, osteopeenia, jäsemevalu, kõõlusepõletik, rabdomüolüüs

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoimed Raltegraviir (üksinda või kombinatsioonis ART-iga)
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	neerupuudulikkus, nefriit, neerukivitõbi, nüktuuria, neerutsüst, neerukahjustus, tubulointerstitsiaalne nefriit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	erektsioonihäired, günekomastia, menopausi sümptomid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	asteenia, väsimus, palavik
	Aeg-ajalt	ebamugavustunne rindkeres, külmavärinad, näo turse, rasvkoe hulga suurenemine, närvilisus, ebamugavustunne, lõuaalne kõvastumus, perifeerne ödeem, valu
Uuringud	Sage	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, ebatüüpilised lümfotsüüdid, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere triglütseriidide sisalduse suurenemine, lipaasi aktiivsuse suurenemine, pankreasespetsiifilise amülaasi aktiivsuse suurenemine veres
	Aeg-ajalt	neutrofiilide arvu vähenemine, leeliselise fosfaataasi aktiivsuse suurenemine, vere albumiinisalduse vähenemine, vere amülaasisalduse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine, vere kolesteroolisisalduse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine, vere glükoosisalduse suurenemine, vere ureasisalduse suurenemine, kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, glükoosisalduse suurenemine paastuveres, glükoosi sisaldus uriinis, kõrge tihedusega lipoproteiini sisalduse suurenemine, rahvusvahelise normitud suhte suurenemine, madala tihedusega lipoproteiini sisalduse suurenemine, trombotsüütide arvu langus, positiivne erütrotsüütide leid uriinis, vööümberrõõdu suurenemine, kehakaalu suurenemine, leukotsüütide arvu langus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	juhuslik üleannustamine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Varem ravi saanud ja mittesaanud patsientidel, kes alustasid raltegraviir-ravi koos teiste retroviirusvastaste ravimitega, teatati pahaloomulistest kasvajatest. Kasvajate tüübid ja esinemissagedused olid sellised, mida on oodata tõsise immuunpuudulikkusega isikutel. Nendes uuringutes oli kasvaja tekkimise oht raltegraviir-ravi ja võrdlevat ravi saanud rühmades sarnane.

Raltegraviiriga ravitud patsientidel täheldati kreatiini kinaasi laboratoorsete väärtuste 2. kuni 4. raskusastme kõrvalekaldeid. On teatatud müopaatia ja rabdomüolüüsi esinemisest. Manustage ettevaatusega patsientidele, kellel on varem olnud müopaatiat ja rabdomüolüüsi või kellel on vastavaid riskitegureid, sh teised ravimid, mis võivad teadaolevalt neid haigusi põhjustada (vt lõik 4.4).

Üldiselt tunnustatud riskifaktoritega, nagu kaugelearenenud HIV nakkusega või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saavate patsientide korral, on täheldatud osteonekroosi juhte. Selle esinemissagedus ei ole teada (vt lõik 4.4).

Raske immuunpuudulikkusega HIV nakkusega patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmned mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Iga järgmise kliinilise kõrvaltoime kohta oli vähemalt üks esinemine tõsine: genitaalherpes, aneemia, immuunsuse reaktivatsiooni sündroom, depressioon, vaimne häire, suitsiidikatse, gastriit, hepatiit, neerupuudulikkus, juhuslik üleannustamine.

Varem ravi saanud patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes täheldati löövet (sõltumata põhjusest) raltegraviiri ja darunaviiri sisaldavate raviskeemidega sagedamini kui raltegraviiri ilma darunaviirita või darunaviiri ilma raltegraviirita sisaldavate raviskeemide puhul. Uuriija hinnangul ravimiga seotud lööve esines sarnase sagedusega. Lööbe (kõik põhjused) ekspositsiooni järgi kohandatud esinemissagedused olid vastavalt 10,9; 4,2 ja 3,8 100 patsiendiaasta kohta ning ravimiga seotud lööbe puhul vastavalt 2,4; 1,1 ja 2,3 100 patsiendiaasta kohta. Kliinilistes uuringutes ilmnenu lööbed olid kerge kuni keskmise raskusega ning nende tõttu ei olnud vaja ravi katkestada (vt lõik 4.4).

B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsiendid

Kliinilistes uuringutes said ravi raltegraviiri ja teiste HIV-1 vastaste ainete kombinatsiooniga 79 B-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsienti, 84 C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsienti ja 8 B- ja C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsienti. Üldiselt oli B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsientidel raltegraviiri ohutusprofiil sarnane koinfektsioonita patsientidega, kuigi ASAT-i ja ALAT-i tasemete kõrvalekalded olid mõnevõrra kõrgemad B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga alamrühmas.

ASAT-i, ALAT-i või üldbilirubiini ravieelsete väärtuste raskusastme halvenemist näitavaid 2. või kõrgema raskusastme laboratoorseid kõrvalekaldeid esines 96. nädalal varem ravi saanud patsientidel vastavalt 29%, 34% ja 13% HIV-d ja B- või C-hepatiiti põdevatest raltegraviiriga ravitud patsientidest võrreldes 11%, 10% ja 9%-ga kõikidest teistest raltegraviiriga ravitud patsientidest. ASAT-i, ALAT-i või üldbilirubiini ravieelsete väärtuste raskusastme halvenemist näitavaid 2. või kõrgema raskusastme laboratoorseid kõrvalekaldeid esines 240. nädalal varem ravi mittesaanud patsientidel vastavalt 22%, 44% ja 17% HIV-d ja B- või C-hepatiiti põdevatest raltegraviiriga ravitud patsientidest võrreldes 13%, 13% ja 5%-ga kõikidest teistest raltegraviiriga ravitud patsientidest.

Lapsed

Lapsed ja noorukid vanuses 2...18 eluaastat

Raltegraviiri on uuritud 126-l retroviirusvastast ravi saanud HIV-1 nakkusega lapsel ja noorukil vanuses 2...18 eluaastat kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ainete uuringus IMPAACT P1066 (vt lõigud 5.1 ja 5.2). 126 patsiendist 96 said raltegraviiri soovitatud annuses.

Neil 96 lapsel ja noorukil olid raviainega seotud kõrvaltoimete sagedus, liik ja raskus 48 nädala jooksul võrreldavad täiskasvanutel täheldatuga.

Ühel patsiendil tekkisid raviainega seotud 3. astme kliinilised kõrvaltoimed psühhomotoorne hüperaktiivsus, käitumishäire ja insomni. Ühel patsiendil tekkis 2. astme tõsine raviainega seotud kõrvaltoime allergiline lööve.

Ühel patsiendil tekkisid raviainega seotud kõrvalekalded laborianalüüside tulemustes (ASAT-i 4. astme ja ALAT-i 3. astme kõrvaltoime), mida loeti tõsisteks kõrvaltoimeteks.

4 nädala kuni alla 2 aasta vanused imikud ja väikelapsed

Raltegraviiri on uuritud ka 26-l HIV-1 nakkusega imikul ja väikelapsel vanuses 4 nädalat kuni alla 2 eluaasta kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ainete uuringus IMPAACT P1066 (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Neil 26 imikul ja väikelapsel olid ravimiga seotud kõrvaltoimete sagedus, liik ja raskus 48 nädala jooksul võrreldavad täiskasvanutel täheldatuga.

Ühel patsiendil tekkis tõsine ravimiga seotud 3. astme allergiline lööve, mille tõttu ravi katkestati.

HIV-1 ekspositsiooniga vastsündinud

Uuringus IMPAACT P1110 (vt lõik 5.2) olid imikute uuringusse sobivuse kriteeriumiteks gestatsioonivanus vähemalt 37 nädalat ja kehakaal vähemalt 2 kg. Kuusteist (16) vastsündinut said esimesel 2 elunädalal kaks ISENTRESS'i annust ning 26 vastsündinut said 6 nädala jooksul igapäevaseid annuseid; kõiki lapsi jälgiti 24 nädalat. Ravimiga seotud kliinilisi kõrvaltoimeid ei esinenud, ravimiga seotud laboratoorseid kõrvaltoimeid esines kolmel juhul (üks oli mööduv 4. astme neutropeenia isikul, kes sai emalt lapsele ülekande teel zidovudiini sisaldavat profülaktikat (*prevention of mother to child transmission*, PMTCT), ning kahel juhul esines bilirubiini aktiivsuse tõus (üks 1. astme ja üks 2. astme tõus), mida ei peetud tõsiseks ja mis ei vajanud spetsiifilist ravi).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad spetsiifilised andmed raltegraviiri üleannustamise ravi kohta.

Üleannustamise korral on mõistlik rakendada tavalisi toetavaid meetmeid, nt imendumata ravimi eemaldamist seedetraktist, kliinilist jälgimist (sh elektrokardiogrammi tegemine), ja vajadusel alustada toetavat ravi. Tuleb arvestada, et raltegraviiri kasutatakse kliiniliselt kaaliumsoolana. Ei ole teada, mil määral on raltegraviir eemaldatav dialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, integraasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AJ01

Toimemehhanism

Raltegraviir on integraasi ahela ülekande inhibiitor, mis toimib inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) vastu. Raltegraviir inhibeerib integraasi (viiruse replikatsiooniks vajaliku HIV poolt kodeeritud ensüümi) katalüütilist aktiivsust. Integraasi inhibeerimine hoiab ära HIV genoomi kovalentse ühinemise peremeesraku genoomiga. HIV genoom, mis ei ühine peremeesraku genoomiga, ei saa juhtida uute infektsioosete viiruspartiklite produktsiooni, seega hoiab ühinemise inhibeerimine ära viirusinfektsiooni süvenemise.

Viirusvastane toime *in vitro*

Raltegraviir kontsentratsioonides 31 ± 20 nM viis HIV-1 replikatsiooni 95% inhibeerimiseni (IC₉₅) (võrreldes viirusega nakatatud ravimata kultuuriga) inimese T-lümfoidsetes rakukultuurides, mis olid nakatatud HIV-1 variandiga H9IIIB adapteerunud rakuliiniga. Lisaks sellele inhibeeris raltegraviir viiruse replikatsiooni mitogeen-aktiveeritud inimese perifeerse vere mononukleaarsete rakkude kultuurides, mis olid nakatatud HIV-1 erinevate primaarsete kliiniliste isolaatidega, sh 5 mitte-B alamtüübid, ja pöördtranskriptaasi inhibiitorite ja proteaasi inhibiitorite suhtes resistentsete isolaatidega. Ühes ühe tsükliliga nakkuse katses inhibeeris raltegraviir 23 HIV isolaatide nakkust, mis hõlmas 5 mitte-B alamtüüpi ja 5 tsirkuleerivat rekombinantset vormi, mille IC₅₀ väärtused varieerusid 5...12 nM.

Resistentsus

Enamuse ebatõhusat raltegraviirravi saanud patsientidelt isoleeritud viiruste puhul oli tegemist kahest või enamast integraasi mutatsioonist tingitud suure resistentsusega raltegraviiri suhtes. Enamusel oli tegemist signatuurmutatsiooniga 155. aminohappe (N155 asendatud H-ga), 148. aminohappe (Q148 asendatud H, K või R-iga) või 143. aminohappe (Y143 asendatud H, C, või R-iga) osas koos ühe või enama täiendava integraasi mutatsiooniga (nt L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Signatuurmutatsioonid vähendavad viiruse tundlikkust raltegraviiri suhtes. Muude mutatsioonide lisandumine vähendab veelgi viiruse tundlikkust raltegraviiri suhtes. Resistentsuse väljakujunemise tõenäosust vähendasid sellised tegurid, nagu viiruskoopiate hulga väike algväärtus ja teiste aktiivsete retroviirusvastaste ravimite kasutamine. Mutatsioonid, millest on tingitud resistentsus raltegraviiri suhtes, põhjustavad üldjuhul ka resistentsust integraasi ahela ülekande inhibiitori elvitegraviiri suhtes. Mutatsioonid 143. aminohappe osas on seotud suurema resistentsusega raltegraviiri kui elvitegraviiri suhtes ja E92Q mutatsioon on seotud suurema resistentsusega elvitegraviiri kui raltegraviiri suhtes. Viirused, kus on mutatsioon 148. aminohappe osas koos ühe või enama muu raltegraviiri resistentsusmutatsiooniga, võivad olla kliiniliselt olulisel määral resistentsed ka dolutegraviiri suhtes.

Kliiniline kogemus

Raltegraviiri efektiivsus põhines kahe randomiseeritud topelpimeda platseeboga kontrollitud uuringu (BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2, protokollid 018 ja 019) 96. nädala andmete analüüsi tulemustel retroviirusvastast ravi saanud HIV-1 nakatunud täiskasvanud patsientidel ja randomiseeritud topelpimeda aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringu (STARTMRK, protokoll 021) 240. nädala andmete analüüsi tulemustel retroviirusvastast ravi mittesaanud HIV-1 nakatunud täiskasvanud patsientidel.

Efektiivsus

Varem ravi saanud täiskasvanud patsiendid

BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2 (mitmekeskuselised randomiseeritud topelpimedad platseebokontrolliga uuringud) hindasid raltegraviiri 400 mg kaks korda ööpäevas ohutust ja retroviirusvastast toimet võrreldes platseeboga kombinatsioonis optimeeritud foonraviga (OBT) HIV-infektsiooniga 16-aastastel või vanematel patsientidel, kellel oli dokumenteeritud resistentsus vähemalt ühe ravimi suhtes kõigis kolmes retroviirusvastaste ravimite rühmas (NRTI-d, NNRTI-d, PI-d). Enne randomiseerimist valis uurija OBT patsiendi varasema ravianamneesi, samuti ravieelsete genotüübilise ja fenotüübilise resistentsuse testide põhjal.

Patsientide demograafilised andmed (sugu, vanus ja rass) ja ravieelsed tunnused olid võrreldavad raltegraviiri 400 mg kaks korda ööpäevas ja platseebot saanud rühmades. Patsiendid olid eelnevalt kasutanud keskmiselt 12 retroviirusvastast ravimit keskmiselt 10 aasta jooksul. OBT-ks kasutati keskmiselt nelja retroviirusvastast ravimit.

48. nädala ja 96. nädala analüüside tulemused

Tabelis 4 on toodud uuringute BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2 kombineeritud püsivad tulemused (48. nädal ja 96. nädal) raltegraviiri soovitatava annuse 400 mg kaks korda ööpäevas kasutamisel.

Tabel 4
Efektiivsuse tulemused 48. ja 96. nädalal

BENCHMRK 1 ja 2 kombineeritud andmed	48 nädalat		96 nädalat	
	Raltegraviir 400 mg 2 x päevas + OBT (N = 462)	Platseebo + OBT (N = 237)	Raltegraviir 400 mg 2 x päevas + OBT (N = 462)	Platseebo + OBT (N = 237)
Parameeter				
Patsientide %, kellel saavutati HIV-RNA < 400 koopiat/ml (95% CI)				
Kõik patsiendid [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 koopiat/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 ja	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 rakku/mm ³				
> 200 rakku/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Tundlikkuse skoor (GSS) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 ja üle selle	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Patsientide %, kellel saavutati HIV-RNA < 50 koopiat/ml				
Kõik patsiendid [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 koopiat/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 ja	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 rakku/mm ³				
> 200 rakku/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Tundlikkuse skoor (GSS) [§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 ja üle selle	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
CD4 rakkude arvu keskmine muutus, rakku/mm³ (95% CI)				
Kõik patsiendid [‡]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 koopiat/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 ja	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 rakku/mm ³				
> 200 rakku/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Tundlikkuse skoor (GSS) [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 ja üle selle	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebatõhususega: ravi enneaegselt katkestanud patsiendid on seejärel võrdsustatud ravivastuse puudumisega. Toodud on ravivastusega patsientide arv (%) ja seotud 95% usaldusintervall.

[‡] Prognostiliste faktorite analüüsimisel on viroloogilise vastuse puudumine edasi kantud patsientide protsendi arvutamisel, kellel saavutati <400 ja 50 koopiat/ml. CD4-arvu keskmise muutuse arvutamisel on viroloogilise vastuse puudumisel edasi kantud algtaseme väärtus.

[§] Genotüübiline tundlikkuse skoor (*Genotypic Sensitivity Score*, GSS) oli defineeritud kui optimaalses foonravis kasutatud suukaudsete retroviirusvastaste raviviiside üldarv, mille suhtes patsiendi viiruse isolaadil täheldati genotüübilise resistentsuse testis genotüübilist tundlikkust. Enfuvirtiidi kasutamisel OBT-s varasemalt enfuvirtiidi mittekasutanud patsientidel loeti see üheks aktiivseks ravimiks OBT-s. Sarnaselt loeti ka darunaviiri kasutamine OBT-s varasemalt darunaviiri mittesaanud patsientidel üheks aktiivseks ravimiks OBT-s.

Raltegraviiri toimet saavutas viroloogilise ravivastuse (HIV RNA < 50 koopiat/ml) 16. nädalal 61,7%, 48. nädalal 62,1% ja 96. nädalal 57,0% patsientidest (ravi mittelõpetanud võrdsustati ravivastuse puudumisega). Mõnedel patsientidel tekkis 16. ja 96. nädala vahel viiruskoopiate hulga suurenemine. Sellega seotud teguriteks on kõrge ravieelne viiruskoopiate hulk ja OBT, mis ei sisaldanud vähemalt ühte tugevatoimelist ravimit.

Üleminek raltegraviirile

SWITCHMRK 1 & 2 (protokollid 032 ja 033) uuringutes hinnati HIV-nakkusega patsiente, kes said supressiivset (skriining HIV RNA < 50 koopiat/ml; stabiilne ravirežiim > 3 kuud) ravi 200 mg lopinaviiri (+) 50 mg ritonaviiriga (2 tabletti kaks korda ööpäevas), lisaks vähemalt 2 nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitorit, ja randomiseeriti neid 1 : 1, jätkamaks ravi lopinaviiri (+) ritonaviiriga (2 tabletti kaks korda ööpäevas) (vastavalt n = 174 ja n = 178) või asendades kombinatsiooni lopinaviir (+) ritonaviir 400 mg raltegraviiriga kaks korda ööpäevas (vastavalt n = 174 ja n = 176). Varem viroloogilise ebaõnnestumisega patsiente uuringusse ei võetud ning eelnevate retroviirusvastaste raviviiside arv ei olnud piiratud.

Need uuringud lõpetati 24. nädalal pärast esmase efektiivsuse analüüsi, kuna need ei näidanud, et raltegraviiri efektiivsus ei ole kehvem võrreldes kombinatsiooniga lopinaviir (+) ritonaviir. Mõlemas uuringus säilis 24. nädalal 84,4% raltegraviirirühma patsientidest HIV RNA pärssimine kuni vähem kui 50 koopiat/ml, võrreldes 90,6%-ga lopinaviiri (+) ritonaviirirühma patsientidega (katkestajad = ravi ebaõnnestumine). Teavet vajaduse kohta manustada raltegraviiri koos kahe teise toimeainega vt lõigust 4.4.

Varem ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid

STARTMRK (mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuring) hindas raltegraviiri 400 mg (kaks korda ööpäevas) ohutust ja retroviirusvastast toimet võrreldes 600 mg efavirensiga (magamaminekul) varem ravi mittesaanud HIV-nakkusega patsientidel, kelle HIV RNA oli > 5000 koopiat/ml, kombinatsioonis emtritsitabiini (+) tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga. Randomiseerimine kihitati HIV RNA taseme mõõtmise ($\leq 50\,000$ koopiat/ml ja $> 50\,000$ koopiat/ml) ning B- või C-hepatiidi olemasolu (positiivne või negatiivne) järgi.

Patsientide demograafilised andmed (sugu, vanus ja rass) ning lähteandmed olid kaks korda ööpäevas 400 mg raltegraviiri ja magamamineku hetkel 600 mg efavirensi saavate patsientide rühmal võrreldavad.

48. nädala ja 240. nädala analüüside tulemused

Esmaste efektiivsuse tulemusnäitajate seisukohast oli 48 nädala järel HIV RNA < 50 koopiat/ml patsientide osakaal raltegraviiri saanud rühmal 241/280 (86,1%) ja efavirensi saanud rühmal 230/281 (81,9%). Ravi erinevus (raltegraviir – efavirens) oli 4,2% ning seotud 95% usaldusintervall (-1,9; 10,3), mis tõestab, et raltegraviir ei ole halvem efavirensist (mittehalvemuse p-väärtus < 0,001). 240. nädalal oli ravi erinevus (raltegraviir – efavirens) 9,5% ning seotud 95% usaldusintervall (1,7; 17,3). Soovitusliku annusena 400 mg raltegraviiri kaks korda ööpäevas saanud STARTMRK uuringu patsientide 48. nädala ja 240. nädala tulemused on toodud tabelis 5.

Tabel 5
Efektiivsuse tulemused 48. ja 240. nädalal

STARTMRK uuring	48 nädalat		240 nädalat	
Parameeter	ISENTRESS 400 mg 2 x päevas (N = 281)	Efavirens 600 mg magama- minekul (N = 282)	ISENTRESS 400 mg 2 x päevas (N = 281)	Efavirens 600 mg magama- minekul (N = 282)
Patsientide %, kellel saavutati HIV-RNA < 50 koopiat/ml (95% CI)				
Kõik patsiendid [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 koopiat/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 ja ≤ 200 rakku/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 rakku/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Viiruse alatüüp klaad B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Mitte-klaad B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
CD4 rakkude arvu keskmine muutus, rakku/mm³ (95% CI)				
Kõik patsiendid [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 koopiat/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 ja ≤ 200 rakku/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 rakku/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Viiruse alamtüüp klaad B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Mitte-klaad B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebatõhususega: ravi enneaegselt katkestanud patsiendid on seejärel võrdsustatud ravivastuse puudumisega. Toodud on ravivastusega patsientide arv (%) ja seotud 95% usaldusintervall.

[‡] Prognostiliste faktorite analüüsimisel on viroloogilise vastuse puudumine edasi kantud patsientide protsendi arvutamisel, kellel saavutati < 50 ja 400 koopiat/ml. CD4-arvu keskmise muutuse arvutamisel on viroloogilise vastuse puudumisel edasi kantud algväärtus.

Märkus: analüüs põhineb olemasolevatel andmetel.

Raltegraviir ja efavirens manustati koos emtritsitabiini (+) tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga.

Lapsed

Lapsed ja noorukid vanuses 2...18 eluaastat

IMPAACT P1066 on I/II faasi avatud mitmekeskuseline uuring hindamaks raltegraviiri farmakokineetilisi omadusi, ohutust, taluvust ja efektiivsust HIV nakkusega lastel. Selles uuringus osalesid 126 ravi saanud last ja noorukit vanuses 2...18 eluaastat. Patsiendid kihitati vanuse järgi, võttes kõigepealt uuringusse noorukid ja seejärel nooremad lapsed. Patsiendid said kas 400 mg tabletti (6...18-aastased) või närimistabletti (2- kuni alla 12-aastased). Raltegraviiri manustati koos optimeeritud foonraviga.

Esialgses sobiva annuse otsimise etapis viidi läbi põhjalik farmakokineetiline hindamine. Annuse valikul oli eesmärgiks saavutada vastuvõetav lühiajaline ohutus ja täiskasvanutel nähtuga sarnane raltegraviiri plasma ekspositsioon ning baaskontsentratsioon. Pärast annuse valikut võeti uuringusse veel patsiente pikaajalise ohutuse, taluvuse ja efektiivsuse hindamiseks. 126 patsiendist 96 said raltegraviiri soovitatud annuses (vt lõik 4.2).

Tabel 6

Algtaseme näitajad ja efektiivsuse tulemused 24. ja 48. nädalal uuringust IMPAACT P1066 (2...18-aastased)

Parameeter	Lõpuks valitud annust saanud patsiendid	
	N = 96	
Demograafilised andmed		
Vanus (aastates), mediaan [vahemik]	13 [2...18]	
Meessoost	49%	
Rass		
Europiidne	34%	
Negriidne	59%	
Algtaseme näitajad		
Plasma HIV-1 RNA (\log_{10} koopiat/ml), keskmine [vahemik]	4,3 [2,7...6]	
T-helpersrakkude (CD4) arv (rakku/mm ³), mediaan [vahemik]	481 [0...2361]	
T-helpersrakkude (CD4) suhtarv, mediaan [vahemik]	23,3% [0...44]	
HIV 1 RNA > 100 000 koopiat/ml	8%	
USA Haiguste Kontrolli ja Ennetuse Keskuste (US Centers for Disease Control and Prevention, CDC) järgi HIV kategooria B või C	59%	
Varasem ART-i kasutus ravimirühma järgi		
NNRTI	78%	
PI	83%	
Ravivastus	24. nädal	48. nädal
Saavutati $\geq 1 \log_{10}$ HIV RNA vähenemine algtasemest või < 400 koopiat/ml	72%	79%
Saavutati HIV RNA < 50 koopiat/ml	54%	57%
Keskmine T-helpersrakkude (CD4) arvu suurenemine algtasemest (%)	119 rakku/mm ³ (3,8%)	156 rakku/mm ³ (4,6%)

Imikud ja väikelapsed vanuses 4 nädalat kuni alla 2 eluaasta

Uuringusse IMPAACT P1066 kaasati ka HIV-nakkusega 4. nädala kuni alla 2 aasta vanused imikud ja väikelapsed, kes olid eelnevalt saanud retroviirusvastast ravi kas profülaktikaks, et vältida viiruse ülekannet emalt lapsele, ja/või osana HIV-nakkuse retroviirusvastasest kombinatsioonravist. Raltegraviiri manustati suukaudse suspensiooni graanulitena toidust sõltumatult kombinatsioonis optimeeritud foonraviga, mis kahel kolmandikul patsientidel sisaldas lopinaviiri ja ritonaviiri.

Tabel 7

Algtaseme näitajad ja efektiivsuse tulemused 24. ja 48. nädalal uuringust IMPAACT P1066 (4 nädala kuni alla 2 aasta vanused)

Parameeter	N = 26	
Demograafilised andmed		
Vanus (nädalates), mediaan [vahemik]	28 [4...100]	
Meessoost	65%	
Rass		
Europiidne	8%	
Negriidne	85%	
Algtaseme näitajad		
Plasma HIV-1 RNA (\log_{10} koopiat/ml), keskmine [vahemik]	5,7 [3,1...7]	
CD4 rakkude arv (rakku/mm ³), mediaan [vahemik]	1400 [131...3648]	
CD4 rakkude suhtarv, mediaan [vahemik]	18,6% [3,3...39,3]	
HIV-1 RNA > 100 000 koopiat/ml	69%	
USA Haiguste Kontrolli ja Ennetuse Keskuste (US Centers for Disease Control and Prevention, CDC) järgi HIV kategooria B või C	23%	
Varasem ART-i kasutus ravimirühma järgi		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
Ravivastus	24. nädal	48. nädal
Saavutati $\geq 1 \log_{10}$ HIV RNA vähenemine algtasemest või < 400 koopiat/ml	91%	85%
Saavutati HIV RNA < 50 koopiat/ml	43%	53%
Keskmine CD4 rakkude arvu suurenemine algtasemest (%)	500 rakku/mm ³ (7,5%)	492 rakku/mm ³ (7,8%)
Viroloogilise ravivastuse puudumine	24. nädal	48. nädal
Ravile mittereageerimine	0	0
Ravivastuse kadumine	0	4
Teadaoleva genotüübiga isikute arv*	0	2

* Ühel patsiendil oli mutatsioon positsioonis 155.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Nagu näitas tervetel vabatahtlikel tühja kõhuga ühekordsete suukaudsete annuste manustamine, imendub raltegraviir kiiresti, t_{max} on ligikaudu 3 tundi. Raltegraviiri AUC ja C_{max} suurenevad proportsionaalselt annusega vahemikus 100...1600 mg. Raltegraviiri C_{12h} suureneb proportsionaalselt annusega vahemikus 100...800 mg ja veidi vähem kui proportsionaalselt annusega vahemikus 100...1600 mg. Annuse proportsionaalsus patsientidel ei ole tõestatud.

Kaks korda ööpäevas manustamisel saabub farmakokineetiline püsiseisund kiiresti, ligikaudu esimese 2 ravipäeva jooksul. AUC ja C_{max} suurenemine on vähene või puudub ning C_{12h} suureneb vähesel määral. Raltegraviiri absoluutne biosaadavus ei ole kindlaks tehtud.

Raltegraviiri võib manustada koos toiduga või ilma. HIV-positiivsete patsientidega läbi viidud kesketes ohutuse ja tõhususe uuringutes manustati raltegraviiri söögiaegadest sõltumatult. Raltegraviiri mitme annuse manustamine pärast mõõduka rasvasisaldusega einet ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral raltegraviiri AUC-d, mis suurenes 13% võrreldes manustamisega tühjale kõhule. Mõõduka rasvasisaldusega toidu järel manustatuna oli raltegraviiri C_{12h} 66% suurem ja C_{max} 5% suurem võrreldes manustamisega tühjale kõhule. Raltegraviiri manustamisel suure rasvasisaldusega eine järel suurenesid AUC ja C_{max} ligikaudu 2 korda ja C_{12h} 4,1 korda. Raltegraviiri manustamisel vähesel rasvasisaldusega eine järel vähenesid AUC ja C_{max} vastavalt 46% ja 52%; C_{12h}

jäi üldjoontes samaks. Paistab, et toit suurendab raltegraviiri farmakokineetilist varieeruvust võrreldes tühja kõhuga.

Üldiselt täheldati raltegraviiri farmakokineetikas märkimisväärselt varieeruvust. BENCHMRK 1-s ja BENCHMRK 2-s täheldatud C_{12h} korral oli variatsioonikoefitsient (*coefficient of variation, CV*) inimestevahelisel varieeruvusel 212% ja individuaalsel varieeruvusel 122%. Varieeruvuse põhjusteks võivad olla erinevused, mis on tingitud raltegraviiri manustamisest koos toidu ja teiste ravimitega.

Jaotumine

Raltegraviiri seonduvus inimese plasmavalkudega on ligikaudu 83% kontsentratsioonivahemikus 2...10 μM .

Rottidel läbis raltegraviir kergesti platsentat, kuid ei tunginud olulisel määral ajju.

Kahes uuringus, kus HIV-1 infektsiooniga patsiendid said 400 mg raltegraviiri kaks korda ööpäevas, oli raltegraviir tserebrospinaalvedelikus kergesti kindlaks tehtav. Esimeses uuringus (n=18) oli tserebrospinaalvedeliku kontsentratsiooni mediaan 5,8% (vahemik 1 kuni 53,5%) vastavast plasmakontsentratsioonist. Teises uuringus (n=16) oli tserebrospinaalvedeliku kontsentratsiooni mediaan 3% (vahemik 1 kuni 61%) vastavast plasmakontsentratsioonist. Need näitajate mediaanid on ligikaudu 3 kuni 6 korda madalamad kui raltegraviiri vaba plasmafraktsioon.

Biotransformatsioon ja eritumine

Raltegraviiri näiline terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 9 tundi, põhiosa AUC-ist annab lühem α -faasi poolväärtusaeg (~ 1 tund). Pärast radioloogiliselt märgistatud raltegraviiri suukaudse annuse manustamist eritus annusest ligikaudu 51% roojaga ja 32% uriiniga. Roojas leidis ainult raltegraviiri, millest enamik on tõenäoliselt saadud sapiga eritunud raltegraviir-glükuronidi hüdrolüüsil, nagu täheldati prekliinilistes uuringutes. Uriinis tehti kindlaks kaks komponenti, nimelt raltegraviir ja raltegraviir-glükuronid, mis moodustasid vastavalt ligikaudu 9% ja 23% annusest. Põhiline ringlev komponent oli raltegraviir, mis moodustas ligikaudu 70% kogu radioaktiivsusest; ülejäänud radioaktiivsuse plasmas moodustas raltegraviir-glükuronid. Isovorm-selektiivseid keemilisi inhibiitoreid ja cDNA-ekspresseritud UDP-glükuronültransferaase (UGT) kasutanud uuringud näitavad, et UGT1A1 on põhiline raltegraviir-glükuronidi moodustumise eest vastutav ensüüm. Seega andmed näitavad, et raltegraviiri eritumise põhiline mehhanism inimestel on UGT1A1-vahendatud glükuronisatsioon.

UGT1A1 polümorfism

30 *28/*28 genotüübiga isiku võrdluses 27 metsik-tüüpi genotüübiga isikuga oli AUC-i geomeetriline keskmine 90% usaldusvahemikuga 1,41 (0,96; 2,09) ja C_{12h} geomeetriline keskmine oli 1,91 (1,43; 2,55). Annuse kohandamist ei peeta vajalikuks isikutel, kel on geneetilise polümorfismi tõttu vähenenud UGT1A1 aktiivsus.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Ravimvormide võrdlusuuringu järgi tervetel täiskasvanud vabatahtlikel on närimistablett ja suukaudse suspensiooni graanulid suurema suukaudse biosaadavusega kui 400 mg tablett. Selles uuringus viis närimistableti manustamine rohke rasvasisaldusega einega keskmiselt AUC-i vähenemiseni 6%, C_{max} -i vähenemiseni 62% ja C_{12h} -i suurenemiseni 188% võrreldes manustamisega tühjale kõhule. Närimistableti manustamine rohke rasvasisaldusega einega ei mõjuta raltegraviiri farmakokineetikat kliiniliselt tähendusrikkal määral ja närimistabletti võib manustada sõltumata toidust. Toidu mõju suukaudse suspensiooni graanulite ravimvormile ei ole uuritud.

Tabelis 8 on esitatud farmakokineetilised näitajad 400 mg tablettidele, närimistablettidele ja suukaudse suspensiooni graanulitele kehakaalu järgi.

Tabel 8

Raltegraviiri farmakokineetilised näitajad uuringus IMPAACT P1066 pärast lõigus 4.2 mainitud annuste manustamist

Kehakaal	Ravimvorm	Annus	N*	Geomeetriline keskmine (%CV [†]) AUC _{0-12h} (µM•h)	Geomeetriline keskmine (%CV [†]) C _{12h} (nM)
≥ 25 kg	Õhukese polümeerikattega tablett	400 mg kaks korda ööpäevas	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥ 25 kg	Närimistablett	Annustamine kehakaalu järgi, vt närimistableti annustamistabelid	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 kuni alla 25 kg	Närimistablett	Annustamine kehakaalu järgi, vt närimistableti annustamistabelid	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 kuni alla 20 kg	Suukaudne suspensioon	Annustamine kehakaalu järgi, vt tabel 1	19	24,5 (43%)	113 (69%)

* Lõpuks soovitatava annusega põhjalikke farmakokineetilisi tulemusi omanud patsientide arv.
[†] Geomeetriline variatsioonikoefitsient.

HIV-1 ekspositsiooniga vastsündinud

IMPAACT P1110 on I faasi uuring raltegraviiri suspensiooni graanulite ohutuse ja farmakokineetika hindamiseks standardravina profülaktikat emalt lapsele ülekande teel HIV-1 ekspositsiooniga ajalistel vastsündinutel. 1. kohordis (N=16, 10 neist olid ja 6 ei olnud *in utero* raltegraviiriga kokku puutunud) manustati kahe üksikannusena raltegraviiri suukaudse suspensiooni graanuleid (48 tunni jooksul pärast sündimist ja 7...10. elupäeval); 2. kohordis (N=26, ükski ei olnud *in utero* raltegraviiriga kokku puutunud) manustati 6 nädala jooksul raltegraviiri suukaudse suspensiooni graanuleid: 1,5 mg/kg üks kord ööpäevas, alustades 48 tunni jooksul pärast sündimist, 1. nädala lõpuni; 3 mg/kg kaks korda ööpäevas 2. kuni 4. nädalal; ja 6 mg/kg kaks korda ööpäevas 5. ja 6. nädalal.

Tabelis 9 on esitatud farmakokineetilised näitajad, mis saadi 2. kohordi vastsündinutelt sünnihetkel ja 2 nädala vanuselt. Raltegraviiri eritumine *in vivo* toimub inimesel peamiselt UGT1A1 poolt vahendatud glükuroniseerimisraja kaudu. UGT1A1 katalüütiline aktiivsus on sündimise hetkel nullilähedane ning küpseb pärast sündimist. Alla 4 nädala vanuste laste annustamissoovitustes on arvestatud UGT1A1 aktiivsuse kiire suurenemisega ning ravimi kliirensiga alates sünnist kuni 4 nädala vanuseni.

Tabel 9. Raltegraviiri farmakokineetilised näitajad uuringus IMPAACT P1110 vastavalt suukaudse suspensiooni graanulite annustamisele vanuse ja kehakaalu järgi

Vanus (tundi/päeva) farmakokineetilise analüüsi tegemiseks materjali võtmise ajal	Annus (vt tabel 2)	N*	Geomeetriline keskmine (%CV [†]) AUC (mg•h/l)	Geomeetriline keskmine (%CV [†]) C _{min} (ng/ml)
Sünnist kuni 48 tunni vanuseni	1,5 mg/kg üks kord ööpäevas	25	38,2 (38,4%) [‡]	947,9 (64,2%) [‡]
15...18 päeva	3,0 mg/kg kaks korda ööpäevas	23	14,3 (43,3%) [§]	558 (83,7%) [§]

*Patsientide arv, kellel lõpliku soovitatava annuse kasutamisel saadi intensiivsele farmakokineetikale viitavad tulemused.
[†] Geomeetriline variatsioonikordaja.
[‡] AUC_{0-24h} (N = 24); C_{24h}
[§] AUC_{0-12h}; C_{12h}

Eakad

Uuritud vanusevahemikus (19...84 eluaastat, kusjuures üksikud isikud olid üle 65-aastased) ei täheldatud tervetel isikutel ja HIV-1 infektsiooniga patsientidel vanuse kliiniliselt olulist mõju raltegraviiri farmakokineetikale.

Sugu, rass ja kehamassiindeks

Soolisi, rassilisi või kehamassiindeksist tingitud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi ei ole täiskasvanutel täheldatud.

Neerukahjustus

Vähesel määral eritub raltegraviir muutumatul kujul neerude kaudu. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi raske neerupuudulikkusega patsientide ja tervete isikute vahel ei ole täiskasvanutel täheldatud (vt lõik 4.2). Kuna ei ole teada, mil määral on raltegraviir dialüüsitav, tuleb ravimi manustamist enne dialüüsi vältida.

Maksakahjustus

Raltegraviiri eliminatsioon toimub peamiselt glükuronisatsiooni teel maksas. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi mõõduka maksapuudulikkusega patsientide ja tervete isikute vahel ei ole täiskasvanutel täheldatud. Raske maksapuudulikkuse mõju raltegraviiri farmakokineetikale ei ole uuritud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hiirtel, rottidel, koertel ja küülikutel on läbi viidud raltegraviiri mittekliinilised uuringud, kaasa arvatud farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, arengutoksilisuse ja juveniilse toksilisuse uuringud. Kliinilistest annustest piisavalt suuremate annuste korral ei täheldatud kahjulikku toimet inimesele.

Mutageensus

In vitro mikrobiaalse mutageneesi (Amesi) testide, DNA lõhustamise *in vitro* leeliselise elueerimise testide ning *in vitro* ja *in vivo* kromosoomi aberratsiooni testide põhjal ei ole mutageensusu või genotoksilisuse ilminguid täheldatud.

Kartsinogeensus

Raltegraviiri kartsinogeensusuuring hiirtel ei näidanud mingit kartsinogeenset potentsiaali. Suurimate annuste juures 400 mg/kg ööpäevas emastele ja 250 mg/kg ööpäevas isastele hiirtele oli süsteemne ekspositsioon samasugune nagu kliinilise annusega 400 mg kaks korda ööpäevas. Rottidel avastati nina/ninaneelu kasvaja (lamerakuline vähk) annuste korral 300 mg/kg ja 600 mg/kg ööpäevas emastel ning 300 mg/kg ööpäevas isastel rottidel. Selle kasvaja põhjuseks võis olla ravimi paikne ladestumine ja/või aspireerimine nina/ninaneelu limaskestale suukaudse toitmise korral ning sellele järgnev krooniline ärritus ja põletik. Siiski on tõenäoline, et ettenähtud kliinilisel kasutamisel ei ole see oluline. Mittetäheldatava kahjuliku toime taseme (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) juures oli süsteemne ekspositsioon sama mis kliinilise annusega 400 mg kaks korda ööpäevas. Standardised genotoksilisuse uuringud mutageensusu ja klastogeensusu hindamiseks olid negatiivsed.

Arengutoksilisus

Rottidel ja küülikutel läbi viidud arengutoksilisuse uuringutes ei täheldatud raltegraviiril teratogeenset toimet. Lisaroiete (normaalse arenguprotsessi variant) esinemissageduse vähest suurenemist täheldati roti loodetel, kui emasloomadel ravimi ekspositsioon ületas 4,4 korda inimesel esineva ekspositsiooni raltegraviiri kasutamisel annuses 400 mg kaks korda ööpäevas (AUC_{0-24h} põhjal). Arenguhäireid ei täheldatud, kui ekspositsioon ületas 3,4 korda inimesel saavutatavast ekspositsioonist annuse 400 mg kaks korda ööpäevas kasutamisel (AUC_{0-24h} põhjal). Sarnaseid toimeid küülikutel ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

- Hüdroksüpropüültselluloos
- Sukraloos
- Mannitool (E421)
- Monoammooniumglütsürritsinaat
- Sorbitool (E420)
- Fruktoos
- Banaani maitseaine
- Sahharoos
- Krospovidoon, tüüp A
- Magneesiumstearaat
- Hüpromelloos 2910/6cP
- Makrogool/PEG 400
- Etüültselluloos 20 cP
- Ammooniumhüdroksiid
- Keskmise ahelapikkusega triglütseriidid
- Oleiinhape
- Mikrokristalliline tselluloos
- Karmelloosnaatrium

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata kotike 3 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: 30 minutit temperatuuril kuni 30 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PET/alumiinium/LLDPE kotikesed.

Üks karp sisaldab 60 kotikest, kahte 1 ml, kahte 3 ml ja kahte 10 ml suusüstalt ning 2 segamistopsi.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Iga ühekordselt kasutatav kotike sisaldab 100 mg raltegraviiri, mis tuleb suspenderida 10 ml vees, mille tulemusena saadav kontsentratsioon on 10 mg/ml.

Pärast nõutava koguse manustamist segamistopsi allesjäänud suspensiooni ei tohi enam kasutada, see tuleb minema visata.

Lapsevanematele ja/või hooldajatele tuleb rääkida, et nad peavad läbi lugema kasutusjuhendi voldiku, enne kui alustavad ISENTRESS'i suukaudse suspensiooni graanulite ettevalmistamist ja manustamist lastele.

Annus tuleb manustada suu kaudu 30 minuti jooksul pärast segamist.

Täielik ja üksikasjalik teave suspensiooni valmistamise ja manustamise kohta on kirjas kasutusjuhendi voldikus, mis on karbiga kaasas.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/436/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20/12/2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14/05/2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 400 mg õhukese polümeerikattega tablettidele

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ISENTRESS 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
raltegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 400 mg raltegraviiri (kaaliumsoolana).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täiendavat teavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 180 (kolm pudelit, igas 60) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge võtke vaheldumisi Isentress'i erinevaid tugevusi või ravimvorme ilma eelnevalt oma arsti, apteekri või meditsiiniõega nõu pidamata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/436/001
EU/1/07/436/002 180 (3 pudelit, igas 60) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ISENTRESS 400 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pudel ISENTRESS 400 mg õhukese polümeerikattega tablettidele

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ISENTRESS 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
raltegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 400 mg raltegraviiri (kaaliumsoolana).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täiendavat teavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 õhukese polümeerikattega tabletti
180 (kolm pudelit, igas 60) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge võtke vaheldumisi Isentress'i erinevaid tugevusi või ravimvorme ilma eelnevalt oma arsti, apteekri või meditsiiniõega nõu pidamata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

MSD

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 600 mg õhukese polümeerikattega tablettidele

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ISENTRESS 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid
raltegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 600 mg raltegraviiri (kaaliumsoolana).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täiendavat teavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend: 180 (3 pudelit, igas 60) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Kaks tabletti üks kord ööpäevas

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge võtke vaheldumisi Isentress'i erinevaid tugevusi või ravimvorme ilma eelnevalt oma arsti, apteekri või meditsiiniõega nõu pidamata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/436/006
EU/1/07/436/007 180 (3 pudelit, igas 60) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ISENTRESS 600 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pudel ISENTRESS 600 mg õhukese polümeerikattega tablettidele

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ISENTRESS 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid
raltegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 600 mg raltegraviiri (kaaliumsoolana).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täiendavat teavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Kaks tabletti üks kord ööpäevas

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge võtke vaheldumisi Isentress'i erinevaid tugevusi või ravimvorme ilma eelnevalt oma arsti, apteekri või meditsiiniõega nõu pidamata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

MSD

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 100 mg närimistablettidele

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ISENTRESS 100 mg närimistabletid
raltegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg raltegraviiri (kaaliumsoolana).

3. ABIAINED

Sisaldab fruktoosi, sorbitooli, sahharoosi ja aspartaami. Täiendavat teavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 närimistabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge võtke vaheldumisi Isentress'i erinevaid tugevusi või ravimvorme ilma eelnevalt oma arsti, apteekri või meditsiiniõega nõu pidamata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/436/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ISENTRESS 100 mg närimistabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ISENTRESS 100 mg pudeli silt****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ISENTRESS 100 mg närimistabletid
raltegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg raltegraviiri (kaaliumsoolana).

3. ABIAINED

Sisaldab fruktoosi, E420, sahharoosi ja E951. Täiendavat teavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 närimistabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge võtke vaheldumisi Isentress'i erinevaid tugevusi või ravimvorme ilma eelnevalt oma arsti, apteekri või meditsiiniõega nõu pidamata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

MSD

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/436/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 25 mg närimistablettidele

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ISENTRESS 25 mg närimistabletid
raltegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 25 mg raltegraviiri (kaaliumsoolana).

3. ABIAINED

Sisaldab fruktoosi, sorbitooli, sahharoosi ja aspartaami. Täiendavat teavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 närimistabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge võtke vaheldumisi Isentress'i erinevaid tugevusi või ravimvorme ilma eelnevalt oma arsti, apteekri või meditsiiniõega nõu pidamata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/436/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ISENTRESS 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ISENTRESS 25 mg pudeli silt

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ISENTRESS 25 mg närimistabletid
raltegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 25 mg raltegraviiri (kaaliumsoolana).

3. ABIAINED

Sisaldab fruktoosi, E420, sahharoosi ja E951. Täiendavat teavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 närimistabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge võtke vaheldumisi Isentress'i erinevaid tugevusi või ravimvorme ilma eelnevalt oma arsti, apteekri või meditsiiniõega nõu pidamata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

MSD

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/436/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp ISENTRESS 100 mg suukaudse suspensiooni graanulitele

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ISENTRESS 100 mg suukaudse suspensiooni graanulid
raltegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 100 mg raltegraviiri (kaaliumsoolana). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on suukaudse suspensiooni kontsentratsioon 10 mg/ml.

3. ABIAINED

Sisaldab fruktoosi, sorbitooli ja sahharoosi. Täiendavat teavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 kotikest, kaks 1 ml, kaks 3 ml ja kaks 10 ml suusüstalt ning 2 segamistopsi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte ja voldikut.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge võtke vaheldumisi Isentress'i erinevaid tugevusi või ravimvorme ilma eelnevalt oma arsti, apteekri või meditsiiniõega nõu pidamata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/436/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ISENTRESS 100 mg suukaudse suspensiooni graanulid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Üheannuseline kotike ISENTRESS 100 mg suukaudse suspensiooni graanulitele - fooliumkotike

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ISENTRESS 100 mg graanulid
raltegraviir
Suukaudne

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Isentress 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid raltegraviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

Kui te olete Isentress'i võtva lapse vanem, lugege palun seda teavet hoolikalt koos oma lapsega.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Isentress ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Isentress'i võtmist
3. Kuidas Isentress'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Isentress'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Isentress ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Isentress

Isentress sisaldab toimeainet raltegraviir. Isentress on viirusvastane ravim, mis toimib inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) vastu. See viirus põhjustab omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi (AIDS).

Kuidas Isentress toimib

HIV viirus toodab ensüümi nimetusega HIV integraas. See aitab viirusel teie keharakkudes paljuneda. Isentress peatab selle ensüümi töö. Kasutamisel koos teiste ravimitega võib Isentress vähendada HIV hulka teie veres (seda nimetatakse „vireemia tase“) ning suurendada CD4 rakkude (valgete vereliblede tüüp, mis mängib olulist rolli terve immuunsüsteemi säilitamises, et võidelda nakkustega) arvu. HIV-i hulga vähendamine veres võib parandada immuunsüsteemi toimimist. See tähendab, et teie organism on võimeline paremini nakkuse vastu võitlema.

Millal Isentress'i kasutatakse

Isentress'i kasutatakse HIV-nakkuse saanud inimeste raviks. Teie arst on määranud Isentress'i HIV-nakkuse ohjamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Isentress'i võtmist

Isentress'i ei tohi võtta

- kui olete raltegraviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Isentress'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Pidage meeles, et Isentress ei ravi teid HIV-nakkusest terveks. See tähendab, et teil võivad jätkuvalt avalduda nakkused ja muud HIV-ga seotud haigused. Teil tuleb selle ravimi võtmise ajal regulaarselt külastada oma arsti.

Vaimse tervise probleemid

Teavitage oma arsti, kui teil on olnud depressioon või psühhiaatiline haigus. Mõnedel seda ravimit võtnud patsientidel on teatatud depressioonist, sealhulgas suitsidaalsetest mõtetest ja käitumisest; eriti patsientidel, kellel on eelnevalt olnud depressioon või psühhiaatiline haigus.

Luuprobleemid

Mõnedel kombineeritud retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel võib tekkida osteonekroosi nimeline luuhaigus (luukoe kärbumine, mis on põhjustatud luu verevarustuse katkemisest).

Kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, immuunsüsteemi aktiivsuse oluline vähenemine ja suurem kehamassiindeks võivad olla mõned osteonekroosi riskitegurid. Osteonekroosi sümptomid on liigesejäikus, liigesevalu (eriti puusa-, põlve- ja õlapiirkonnas) ning liikumise piiratus. Teavitage oma arsti, kui teil esineb mõni neist sümptomitest.

Maksaprobleemid

Teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde, kui teil on varem olnud probleeme maksaga, kaasa arvatud hepatiit B ja C. Enne, kui teie arst otsustab, kas te võite seda ravimit võtta või mitte, hindab ta teie maksahaiguse raskust.

Infektsioonid

Teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde otsekohe sellest, kui teil ilmnevad infektsiooninähtused, nt palavik ja/või haiglane enesetunne. Mõnedel patsientidel, kellel on kaugelarenenud HIV-nakkus ja kellel on esinenud oportunistlike infektsioone, võivad eelnevatest nakkustest tingitud põletikunähtused avalduda varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda nakkustega, mis on olnud olemas ilma väljendunud sümptomiteta.

Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired pärast ravi alustamist võivad avalduda mitmeid kuid hiljem. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehataüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.

Lihaspõrbleemid

Võtke kohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui tunnete selle ravimi võtmise ajal lihastes valu, hellust või nõrkust.

Nahaprobleemid

Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib lööve. Mõnedel seda ravimit võtnud patsientidel on teatatud rasketest ja eluohtlikest naha- ja allergilistest reaktsioonidest.

Muud ravimid ja Isentress

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, nii retseptiravimeid kui ka käsimüügiravimeid.

Isentress'i võtmisel koos teiste ravimitega võivad avalduda koostoimed.

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta:

- antatsiide (maohappe happesust vähendavad või neutraliseerivad ravimid, mis leevendavad seedehäireid ja kõrvetisi). Teatud antatsiide (neid, mis sisaldavad alumiiniumi ja/või magneesiumi) ei ole soovitatav võtta koos Isentress'iga. Pidage nõu oma arstiga, milliseid muid antatsiide te võtta võite;
- rauasoolasid (raupuuduse või aneemia raviks ja ennetamiseks). Rauasoolade ja Isentress'i võtmise vahele peab jääma vähemalt kaks tundi, sest need ravimid võivad vähendada Isentress'i efektiivsust.

- rifampitsiini (teatud infektsioonide, näiteks tuberkuloosi korral kasutatav ravim), sest see võib vähendada Isentress'i sisaldust teie veres. Teie arst võib kaaluda teie Isentress'i annuse suurendamist, kui te võtate rifampitsiini.

Isentress'i võtmine koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

- HIV-positiivsed naised ei tohi last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.
- Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

Kui te olete rase või toidate last rinnaga, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge käsitsege masinaid, juhtige autot ega sõitke jalgrattaga, kui teil tekib pärast selle ravimi võtmist pearinglus.

Isentress sisaldab laktoosi

Ravim sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Isentress sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Isentress'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Isentress'i peab kasutama koos teiste HIV ravimitega.

Kui palju ravimit võtta

Täiskasvanud

Soovitav annus on 1 tablett (400 mg) suu kaudu kaks korda ööpäevas.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Isentress'i soovitatav annus on 400 mg suu kaudu kaks korda ööpäevas noorukitel ja lastel kehakaaluga vähemalt 25 kg.

Ärge tablette närige, purustage ega poolitage, sest see võib muuta ravimi sisaldust teie organismis. Seda ravimit võib võtta koos toidu või joogiga või ilma.

Isentress on saadaval ka 600 mg tabletina, närimistabletina ja suukaudse suspensiooni graanulitena. Ärge võtke vaheldumisi 400 mg tablette, 600 mg tablette, närimistablette või suukaudse suspensiooni graanuleid ilma eelnevalt oma arsti, apteekri või meditsiiniõega nõu pidamata.

Kui te võtate Isentress'i rohkem, kui ette nähtud

Ärge võtke rohkem tablette, kui arst on soovitanud. Kui te siiski võtate liiga palju tablette, võtke ühendust oma arstiga.

Kui te unustate Isentress'i võtta

- Kui te unustate annuse manustamata, siis võtke see niipea, kui meelde tuleb.

- Ent kui on juba käes järgmise annuse võtmise aeg, jätke unustatud annus võtmata ja jätkake ravi tavapärase skeemi alusel.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Isentress'i võtmise

Tähtis on Isentress'i võtta täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Ärge muutke annust ega lõpetage selle ravimi võtmist ilma eelnevalt oma arsti, apteekri või meditsiiniõega nõu pidamata. Ärge lõpetage ravimi võtmist järgmistel põhjustel:

- väga tähtis on kõiki HIV ravimeid võtta vastavalt ettekirjutustele ja õigel kellaajal. See aitab tagada ravimite tõhusama toime. Samuti vähendab see võimalust, et ravimid kaotavad toime HIV vastu (seda nimetatakse ka „ravimresistentsuseks“);
- kui Isentress'i varu hakkab lõppema, hankige seda oma arstilt või apteegist juurde. See on vajalik, kuna väga oluline on mitte jääda ravimita, isegi lühiajaliselt. Lühikese ravipausi ajal võib viiruse hulk veres suurened. See võib tähendada, et HIV muutub Isentress'i suhtes resistentseks ja seda on raskem ravida.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed tekivad aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st).

Pöörduge kohe arsti poole, kui te märkate midagi järgnevast:

- herpesnakkused, sh vöötohatis;
- kehvveresus, sh kehvveresus rauavaegusest;
- nakkuse või põletiku nähud ja haigustunnused;
- vaimne häire;
- enesetapukavatsus või -katse;
- maopõletik;
- maksapõletik;
- maksapuudulikkus;
- allergiline lööve;
- teatud tüüpi neeruhäired;
- ravimi sisse võtmine soovimatust suuremates kogustes.

Pöörduge kohe arsti poole, kui te panete endal tähele mis tahes ülaltoodud kõrvaltoimet.

Sage – järgnevad võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st:

- söögiisu vähenemine;
- unehäired, ebatavalised unenäod, õudusunenäod, ebatavaline käitumine, sügava kurbuse ja väärtusetuse tunne;
- pearinglus, peavalu;
- pöörlemistunne;
- kõhupuhitus, kõhuvalu, kõhulahtisus, liigsed kõhugaasid maos või sooles, iiveldus, oksendamine, seedehäire, rõhatised;
- teatud tüüpi lööbed (sagedamini koos darunaviiriga kasutamisel);
- väsimus, ebaharilik väsimus või nõrkus, palavik;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, valgevereliblede ebatavaline tase, suurenenud rasvade sisaldus veres, süljenäärmete või kõhunäärme poolt eritatava ensüümi sisalduse suurenemine.

Aeg-ajalt – järgnevad võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st:

- karvanääpsupõletik, gripp, viirusest tingitud nahahaigus, nakkustekitajatest tingitud oksendamine või kõhulahtisus, ülemiste hingamisteede infektsioon, lümfisõlme mädanik;

- soolatüügas;
- lümfisõlme valu, nakkusega võitlevate valgevereliblede madal tase; kaela, kaenlaaluste ja kubemepiirkonna lümfisõlmede suurenemine;
- allergiline reaktsioon;
- söögiisu suurenemine, diabeet, vere kolesterooli- ja lipiidisisalduse suurenemine, vere kõrge suhkruisaldus, liigne janu, tugev kaalulangus, rasvade (nt kolesterooli ja triglütseriidide) sisalduse suurenemine veres, keha rasvkoe häire;
- ärevus, segasustunne, masendusmeeleolu, tujumuutused, paanikahoog;
- mälukaotus, närvikompressioonist (surve närvile) tingitud käevalu, tähelepanuhäire, asendi kiirel muutmisel tekkiv pearinglus, maitsehäire, suurenenud unisus, energiapuudus, unustamine, migreen, tundedaku, käte ja/või jalgade tuimus või nõrkus, käte või jalgade surisemine, unisus, pingepeavalu, värinad, halva kvaliteediga uni;
- nägemishäired;
- sumisemine, susisemine, vilisemine, helisemine või mõni muu püsiv müra kõrvades;
- südamepekslemine, madal südame löögisagedus, kiire või ebakorrapärane südametegevus;
- kuumahoog, kõrge vererõhk;
- kare, kriipiv või pinges hääl, ninaverejooks, ninakinnisus;
- ülakõhuvalu, ebamugavustunne päraus, kõhukinnisus, suukuivus, kõrvetised, valulik neelamine, kõhunäärme põletik, mao või ülemise seedekulgla valu või haavand, veritsus päraus, ebamugavustunne maos, igemepõletik; keele turse, punetus ja valulikkus;
- rasva kogunemine maksas;
- akne, ebataoline juuste väljalangemine või hõrenemine, naha punetus; rasvkoe ebataoline jaotumine kehal, näiteks rasvkoe vähenemine jalgadel, kätel ja näol ning rasva kogunemine kõhupiirkonnas; liigne higistamine, õine higistamine, naha paksenemine ja sügelus korduva kratsimise tõttu, nahapõletik, naha kuivus;
- liigesevalu, valus liigesehaigus, seljavalu, luu-/lihasvalu, lihaste hellus või nõrkus, kaelavalu, käte või jalgade valu, kõõluste põletik, luukoe mineraalide sisalduse vähenemine;
- neerukivid, õine urineerimine, neerutsüst;
- erektsioonihäired, rindade suurenemine meestel, menopausi sümptomid;
- ebamugavustunne rindkeres, külmavärinad, näo turse, närvilisus, üldine halb enesetunne, kõvastumus kaelal; käte, pahklude ja jalgade turse; valu;
- valgevereliblede arvu langus, vereliistakute (teatud tüüpi rakud, mis aitavad verel hüübida) arvu langus, neerutalitluse languse näitajad vereanalüüsis, kõrge veresuhkru tase, lihase ensüümi suurenemine veres, suhkru sisaldus uriinis, punavereliblede leid uriinis, kehakaalu suurenemine, vöökoha suurenemine, verevalgu (albumiini) sisalduse vähenemine, vere hüübimise aja pikenemine.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

- hüperaktiivsus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Isentress'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil pärast „EXP“ . Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Hoida pudel tihedalt suletuna, koos kuivatusainega (desikant) niiskuse eest kaitstult. Ärge neelake kuivatusainet alla.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Isentress sisaldab

Toimeaine on raltegraviir. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg raltegraviiri (kaaliumsoolana).

Teised koostisosad on: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, veevaba kaltsiumdifosfaat, hüpromelloos 2208, poloksameer 407, naatriumstearüülfumaraat ja magneesiumstearaat. Lisaks sisaldab tableti kate järgmisi mitteaktiivseid koostisaineid: polüvinüülalkohol, titaandioksiid, polüetüleenglükool 3350, talk, punane raudoksiid ja must raudoksiid.

Kuidas Isentress välja näeb ja pakendi sisu

400 mg õhukese polümeerikattega tablett on ovaalse kujuga roosa tablett, mille ühel küljel on märgistus „227“.

Ravim on saadaval kahe pakendi suurusena: pakendid, milles on 1 pudel 60 tabletiga ja mitmikpakendid, milles on 3 pudelit, igas 60 tabletti. Pudel sisaldab kuivatusainet.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA> <kuu AAAA>.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Isentress 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid raltegraviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

Kui te olete Isentress'i võtva lapse vanem, lugege palun seda teavet hoolikalt koos oma lapsega.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Isentress ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Isentress'i võtmist
3. Kuidas Isentress'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Isentress'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Isentress ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Isentress

Isentress sisaldab toimeainet raltegraviir. Isentress on viirusvastane ravim, mis toimib inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) vastu. See viirus põhjustab omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi (AIDS).

Kuidas Isentress toimib

HIV viirus toodab ensüümi nimetusega HIV integraas. See aitab viirusel teie keharakkudes paljuneda. Isentress peatab selle ensüümi töö. Kasutamisel koos teiste ravimitega võib Isentress vähendada HIV hulka teie veres (seda nimetatakse „vireemia tase“) ning suurendada CD4 rakkude (valgete vereliblede tüüp, mis mängib olulist rolli terve immuunsüsteemi säilitamises, et võidelda nakkustega) arvu. HIV-i hulga vähendamine veres võib parandada immuunsüsteemi toimimist. See tähendab, et teie organism on võimeline paremini nakkuse vastu võitlema.

Millal Isentress'i kasutatakse

Isentress'i 600 mg õhukese polümeerikattega tablette kasutatakse HIV-nakkuse raviks täiskasvanutel ja lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg. Teie arst on määranud Isentress'i HIV-nakkuse ohjamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Isentress'i võtmist

Isentress'i ei tohi võtta

- kui olete raltegraviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Isentress'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Pidage meeles, et Isentress ei ravi teid HIV-nakkusest terveks. See tähendab, et teil võivad jätkuvalt avalduda nakkused ja muud HIV-ga seotud haigused. Teil tuleb selle ravimi võtmise ajal regulaarselt külastada oma arsti.

Vaimse tervise probleemid

Teavitage oma arsti, kui teil on olnud depressioon või psühhiaatriline haigus. Mõnedel seda ravimit võtnud patsientidel on teatatud depressioonist, sealhulgas suitsidaalsetest mõtetest ja käitumisest; eriti patsientidel, kellel on eelnevalt olnud depressioon või psühhiaatriline haigus.

Luuprobleemid

Mõnedel kombineeritud retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel võib tekkida osteonekroosi nimeline luuhaigus (luukoe kärbumine, mis on põhjustatud luu verevarustuse katkemisest).

Kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, immuunsüsteemi aktiivsuse oluline vähenemine ja suurem kehamassiindeks võivad olla mõned osteonekroosi riskitegurid. Osteonekroosi sümptomid on liigesejäikus, liigesevalu (eriti puusa-, põlve- ja õlapiirkonnas) ning liikumise piiratus. Teavitage oma arsti, kui teil esineb mõni neist sümptomitest.

Maksaprobleemid

Teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde, kui teil on varem olnud probleeme maksaga, kaasa arvatud hepatiit B ja C. Enne, kui teie arst otsustab, kas te võite seda ravimit võtta või mitte, hindab ta teie maksahaiguse raskust.

Infektsioonid

Teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde otsekohe sellest, kui teil ilmnevad infektsiooninähud, nt palavik ja/või haiglane enesetunne. Mõnedel patsientidel, kellel on kaugelarenenud HIV-nakkus ja kellel on esinenud oportunistlike infektsioone, võivad eelnevatest nakkustest tingitud põletikunähud avalduda varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda nakkustega, mis on olnud olemas ilma väljendunud sümptomiteta.

Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired pärast ravi alustamist võivad avalduda mitmeid kuid hiljem. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.

Lihaspõrbleemid

Võtke kohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui tunnete selle ravimi võtmise ajal lihastes valu, hellust või nõrkust.

Nahaprobleemid

Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib lööve. Mõnedel seda ravimit võtnud patsientidel on teatatud rasketest ja eluohtlikest naha- ja allergilistest reaktsioonidest.

Muud ravimid ja Isentress

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Isentress'i võtmisel koos teiste ravimitega võivad avalduda koostoimed. Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta:

- antatsiide (maohappe happesust vähendavad või neutraliseerivad ravimid, mis leevendavad seedehäireid ja kõrvetisi);
- rauasoolasid (rauaapuuduse või aneemia raviks ja ennetamiseks). Rauasoolade ja Isentress'i võtmise vahele peab jääma vähemalt kaks tundi, sest need ravimid võivad vähendada Isentress'i efektiivsust.
- atasanaviiri (retroviirusvastane ravim);
- rifampitsiini (teatud infektsioonide, näiteks tuberkuloosi korral kasutatav ravim);
- tipranaviiri/ritonaviiri (retroviirusvastased ravimid).

Kandke endaga kaasas nimekirja kõigist oma ravimitest, mida saate näidata oma arstile ja apteekrile.

- Te saate küsida oma arstilt või apteerilt nende ravimite nimekirja, millel on koostoimeid Isentress'iga.
- Ärge hakake võtma uut ravimit ilma sellest oma arstile rääkimata. Teie arst ütleb teile, kas Isentress'i võtmine koos teiste ravimitega on ohutu.

Isentress'i võtmine koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

- Isentress'i 1200 mg annust (kaks 600 mg tabletti üks kord ööpäevas) ei soovitata raseduse ajal kasutada, sest ravimi kasutamist rasedatel naistel ei ole uuritud.
- HIV-positiivsed naised ei tohi last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.
- Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

Kui te olete rase või toidate last rinnaga, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge käsitsege masinaid, juhtige autot ega sõitke jalgrattaga, kui teil tekib pärast selle ravimi võtmist pearinglus.

Isentress sisaldab laktoosi

Ravim sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Isentress sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Isentress'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Isentress'i peab kasutama koos teiste HIV ravimitega.

Kui palju ravimit võtta

Täiskasvanud, lapsed ja noorukid kehakaaluga vähemalt 40 kg

Soovitav annus on 1200 mg, mis võetakse kahe 600 mg tabletina suu kaudu üks kord ööpäevas.

Ärge tablette närige, purustage ega poolitage, sest see võib muuta ravimi sisaldust teie organismis. Seda ravimit võib võtta koos toidu või joogiga või ilma.

Isentress on saadaval ka 400 mg tabletina, närimistabletina ja suukaudse suspensiooni graanulitena. Ärge võtke vaheldumisi 600 mg tablette, 400 mg tablette, närimistablette või suukaudse suspensiooni graanuleid ilma eelnevalt oma arsti, apteekri või meditsiiniõega nõu pidamata.

Kui te võtate Isentress'i rohkem, kui ette nähtud

Ärge võtke rohkem tablette, kui arst on soovitanud. Kui te siiski võtate liiga palju tablette, võtke ühendust oma arstiga.

Kui te unustate Isentress'i võtta

- Kui te unustate annuse manustamata, siis võtke see niipea, kui meelde tuleb.
- Ent kui on juba käes järgmise annuse võtmise aeg, jätkake unustatud annus võtmata ja jätkake ravi tavapärase skeemi alusel.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Isentress'i võtmise

Tähtis on Isentress'i võtta täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Ärge muutke annust ega lõpetage selle ravimi võtmist ilma eelnevalt oma arsti, apteekri või meditsiiniõega nõu pidamata.

Ärge lõpetage ravimi võtmist järgmistel põhjustel:

- väga tähtis on kõiki HIV ravimeid võtta vastavalt ettekirjutustele ja õigel kellaajal. See aitab tagada ravimite tõhusama toime. Samuti vähendab see võimalust, et ravimid kaotavad toime HIV vastu (seda nimetatakse ka „ravimresistentsuseks“);
- kui Isentress'i varu hakkab lõppema, hankige seda oma arstilt või apteegist juurde. See on vajalik, kuna väga oluline on mitte jääda ravimita, isegi lühiajaliselt. Lühikese ravipausi ajal võib viiruse hulk veres suurenedada. See võib tähendada, et HIV muutub Isentress'i suhtes resistentseks ja seda on raskem ravida.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed tekivad aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st).

Pöörduge kohe arsti poole, kui te märkate midagi järgnevast:

- herpesnakkused, sh vöötohatis;
- kehvveresus, sh kehvveresus rauavaegusest;
- nakkuse või põletiku nähud ja haigustunnused;
- vaimne häire;
- enesetapukavatsus või -katse;
- maopõletik;
- maksapõletik;
- maksapuudulikkus;
- allergiline lööve;
- teatud tüüpi neeruhäired;
- ravimi sisse võtmine soovitatust suuremates kogustes.

Pöörduge kohe arsti poole, kui te panete endal tähele mis tahes ülaltoodud kõrvaltoimet.

Sage – järgnevad võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st:

- söögiisu vähenemine;
- unehäired, ebatavalised unenäod, õudusunenäod, ebatavaline käitumine, sügava kurbuse ja väärtusetuse tunne;
- pearinglus, peavalu;
- pöörlemistunne;
- kõhupuhitus, kõhuvalu, kõhulahtisus, liigsed kõhugaasid maos või sooles, iiveldus, oksendamine, seedehäire, röhatised;
- teatud tüüpi lööbed (sagedamini koos darunaviiriga kasutamisel);
- väsimus, ebaharilik väsimus või nõrkus, palavik;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, valgevereliblede ebatavaline tase, suurenenud rasvade sisaldus veres, süljenäärmete või kõhunäärme poolt eritatava ensüümi sisalduse suurenemine.

Aeg-ajalt – järgnevad võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st:

- karvanääpsupõletik, gripp, viirusest tingitud nahahaigus, nakkustekitajatest tingitud oksendamine või kõhulahtisus, ülemiste hingamisteede infektsioon, lümfisõlme mädanik;
- soolatüügas;
- lümfisõlme valu, nakkusega võitlevate valgevereliblede madal tase; kaela, kaenlaaluste ja kubemepiirkonna lümfisõlmede suurenemine;
- allergiline reaktsioon;
- söögiisu suurenemine, diabeet, vere kolesterooli- ja lipiididesisalduse suurenemine, vere kõrge suhkrusisaldus, liigne janu, tugev kaalulangus, rasvade (nt kolesterooli ja triglütseriidide) sisalduse suurenemine veres, keha rasvkoe häire;
- ärevus, segasustunne, masendusmeeleolu, tujumuutused, paanikahoog;
- mälukaotus, närvikompressioonist (surve närvile) tingitud käevalu, tähelepanuhäire, asendi kiirel muutmisel tekkiv pearinglus, maitsehäire, suurenenud unisus, energiapuudus, unustamine, migreen, tundekadu, käte ja/või jalgade tuimus või nõrkus, käte või jalgade surisemine, unisus, pingepeavalu, värinad, halva kvaliteediga uni;
- nägemishäired;
- sumisemine, susisemine, vilisemine, helisemine või mõni muu püsiv müra kõrvades;
- südamepekslemine, madal südame löögisagedus, kiire või ebakorrapärane südametegevus;
- kuumahoog, kõrge vererõhk;
- kare, kriipiv või pinges hääl, ninaverejooks, ninakinnisus;
- ülakõhuvalu, ebamugavustunne pära- ja kõhukinnisus, suukuivus, kõrvetised, valulik neelamine, kõhunäärmpõletik, mao või ülemise seedekulgla valu või haavand, veritsus pära- ja ebamugavustunne maos, igemepõletik; keele turse, punetus ja valulikkus;
- rasva kogunemine maksas;
- akne, ebataoline juuste väljalangemine või hõrenemine, naha punetus; rasvkoe ebataoline jaotumine kehal, näiteks rasvkoe vähenemine jalgadel, kätel ja näol ning rasva kogunemine kõhupiirkonnas; liigne higistamine, öine higistamine, naha paksenemine ja sügelus korduva kratsimise tõttu, nahapõletik, naha kuivus;
- liigesevalu, valus liigesehaigus, seljavalu, luu-/lihasvalu, lihaste hellus või nõrkus, kaelavalu, käte või jalgade valu, kõõluste põletik, luukoe mineraalide sisalduse vähenemine;
- neerukivid, öine urineerimine, neerutsüst;
- erektsioonihäired, rindade suurenemine meestel, menopausi sümptomid;
- ebamugavustunne rindkeres, külmavärinad, näo turse, närvilisus, üldine halb enesetunne, kõvastumus kaelal; käte, pahkluude ja jalgade turse; valu;
- valgevereliblede arvu langus, vereliistakute (teatud tüüpi rakud, mis aitavad verel hüübida) arvu langus, neerutalitluse languse näitajad vereanalüüsis, kõrge veresuhkru tase, lihase ensüümi suurenemine veres, suhkru sisaldus uriinis, punavereliblede leid uriinis, kehakaalu suurenemine, vöökooha suurenemine, verevalgu (albumiini) sisalduse vähenemine, vere hüübimise aja pikenemine.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

- hüperaktiivsus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Isentress'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
 - Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

- Hoida pudel tihedalt suletuna, koos kuivatusainega (desikant) niiskuse eest kaitstult. Ärge neelake kuivatusainet alla.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Isentress sisaldab

Toimeaine on raltegraviir. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg raltegraviiri (kaaliumsoolana).

Teised koostisosad on: mikrokristalliline tselluloos, hüpromelloos 2910, naatriumkroskarmelloos ja magneesiumstearaat. Lisaks sisaldab tableti kate järgmisi mitteaktiivseid koostisaineid: laktoosmonohüdraat, hüpromelloos 2910, titaandioksiid, triatsetiin, kollane raudoksiid ja must raudoksiid. Tablett võib sisaldada ka karnaubavaha jälgesid.

Kuidas Isentress välja näeb ja pakendi sisu

600 mg õhukese polümeerikattega tablett on ovaalse kujuga, kollane, ühel küljel on MSD korporatsiooni logo ja märgistus „242“ ning teine külg on sile.

Ravim on saadaval kahe pakendi suurusena: pakendid, milles on 1 pudel 60 tabletiga ja mitmikpakendid, milles on 3 pudelit, igas 60 tabletti. Pudel sisaldab kuivatusainet.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
 Tel.: +370 5 278 02 47
 msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
 Tel.: +36 1 888 53 00
 hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA> <kuu AAAA>.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Isentress 25 mg närimistabletid Isentress 100 mg närimistabletid raltegraviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

Kui te olete Isentress'i võtva lapse vanem, lugege palun seda teavet hoolikalt koos oma lapsega.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Isentress ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Isentress'i võtmist
3. Kuidas Isentress'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Isentress'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Isentress ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Isentress

Isentress sisaldab toimeainet raltegraviir. Isentress on viirusvastane ravim, mis toimib inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) vastu. See viirus põhjustab omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi (AIDS).

Kuidas Isentress toimib

HIV viirus toodab ensüümi nimetusega HIV integraas. See aitab viirusel teie keharakkudes paljuneda. Isentress peatab selle ensüümi töö. Kasutamisel koos teiste ravimitega võib Isentress vähendada HIV hulka teie veres (seda nimetatakse „vireemia tase“) ning suurendada CD4 rakkude (valgete vereliblede tüüp, mis mängib olulist rolli terve immuunsüsteemi säilitamises, et võidelda nakkustega) arvu. HIV-i hulga vähendamine veres võib parandada immuunsüsteemi toimimist. See tähendab, et teie organism on võimeline paremini nakkuse vastu võitlema.

Millal Isentress'i kasutatakse

Isentress'i kasutatakse HIV-nakkuse saanud inimeste raviks. Teie arst on määranud Isentress'i HIV-nakkuse ohjamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Isentress'i võtmist

Isentress'i ei tohi võtta

- kui olete raltegraviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Isentress'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Pidage meeles, et Isentress ei ravi teid HIV-nakkusest terveks. See tähendab, et teil võivad jätkuvalt avalduda nakkused ja muud HIV-ga seotud haigused. Teil tuleb selle ravimi võtmise ajal regulaarselt külastada oma arsti.

Vaimse tervise probleemid

Teavitage oma arsti, kui teil on olnud depressioon või psühhiaatriline haigus. Mõnedel seda ravimit võtnud patsientidel on teatatud depressioonist, sealhulgas suitsidaalsetest mõtetest ja käitumisest; eriti patsientidel, kellel on eelnevalt olnud depressioon või psühhiaatriline haigus.

Luuprobleemid

Mõnedel kombineeritud retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel võib tekkida osteonekroosi nimeline luuhaigus (luukoe kärbumine, mis on põhjustatud luu verevarustuse katkemisest).

Kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, immuunsüsteemi aktiivsuse oluline vähenemine ja suurem kehamassiindeks võivad olla mõned osteonekroosi riskitegurid. Osteonekroosi sümptomid on liigesejäikus, liigesevalu (eriti puusa-, põlve- ja õlapiirkonnas) ning liikumise piiratus. Teavitage oma arsti, kui teil esineb mõni neist sümptomitest.

Maksaprobleemid

Teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde, kui teil on varem olnud probleeme maksaga, kaasa arvatud hepatiit B ja C. Enne, kui teie arst otsustab, kas te võite seda ravimit võtta või mitte, hindab ta teie maksahaiguse raskust.

Infektsioonid

Teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde otsekohe sellest, kui teil ilmnevad infektsiooninähud, nt palavik ja/või haiglane enesetunne. Mõnedel patsientidel, kellel on kaugelarenenud HIV-nakkus ja kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad eelnevatest nakkustest tingitud põletikunähud avalduda varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda nakkustega, mis on olnud olemas ilma väljendunud sümptomiteta.

Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired pärast ravi alustamist võivad avalduda mitmeid kuid hiljem. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehataive poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.

Lihaspõrbleemid

Võtke kohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui tunnete selle ravimi võtmise ajal lihastes valu, hellust või nõrkust.

Nahaprobleemid

Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib lööve. Mõnedel seda ravimit võtnud patsientidel on teatatud rasketest ja eluohtlikest naha- ja allergilistest reaktsioonidest.

Muud ravimid ja Isentress

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, nii retseptiravimeid kui ka käsimüügiravimeid.

Isentress'i võtmisel koos teiste ravimitega võivad avalduda koostoimed.

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta:

- antatsiide (maohappe happesust vähendavad või neutraliseerivad ravimid, mis leevendavad seedehäireid ja kõrvetisi). Teatud antatsiide (neid, mis sisaldavad alumiiniumi ja/või magneesiumi) ei ole soovitatav võtta koos Isentress'iga. Pidage nõu oma arstiga, milliseid muid antatsiide te võtta võite;
- rauasoolasid (raupuuduse või aneemia raviks ja ennetamiseks). Rauasoolade ja Isentress'i võtmise vahele peab jääma vähemalt kaks tundi, sest need ravimid võivad vähendada Isentress'i efektiivsust.

- rifampitsiini (teatud infektsioonide, näiteks tuberkuloosi korral kasutatav ravim), sest see võib vähendada Isentress'i sisaldust teie veres. Teie arst võib kaaluda teie Isentress'i annuse suurendamist, kui te võtate rifampitsiini.

Isentress'i võtmine koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

- Isentress'i närimistablette ei soovitata raseduse ajal kasutada, sest nendega ei ole tehtud uuringuid rasedatel naistel.
- HIV-positiivsed naised ei tohi last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.
- Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

Kui te olete rase või toidate last rinnaga, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge käsitsege masinaid, juhtige autot ega sõitke jalgrattaga, kui teil tekib pärast selle ravimi võtmist pearinglus.

Isentress'i 25 mg närimistablett

Isentress'i 25 mg närimistablett sisaldab fruktoosi

Ravim sisaldab kuni 0,54 mg fruktoosi ühes tablettis. Fruktoos võib kahjustada hambaid.

Isentress'i 25 mg närimistablett sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab kuni 1,5 mg sorbitooli (E420) ühes tablettis.

Isentress'i 25 mg närimistablett sisaldab sahharoosi

Ravim sisaldab kuni 3,5 mg sahharoosi ühes 25 mg närimistablettis. Sahharoos võib kahjustada hambaid.

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Isentress'i 25 mg närimistablett sisaldab aspartaami

Ravim sisaldab kuni 0,47 mg aspartaami (E951) ühes 25 mg närimistablettis, mis vastab kuni 0,05 mg fenüülalaniinile. Aspartaam on fenüülalaniini allikas. See võib olla kahjulik, kui teil on fenüülketonuuria, mis on harvaesinev geneetiline häire, mille korral fenüülalaniini ei lammutata ja see koguneb organismi.

Isentress'i 25 mg närimistablett sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Isentress'i 100 mg närimistablett

Isentress'i 100 mg närimistablett sisaldab fruktoosi

Ravim sisaldab kuni 1,07 mg fruktoosi ühes tablettis. Fruktoos võib kahjustada hambaid.

Isentress'i 100 mg närimistablett sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab kuni 2,9 mg sorbitooli (E420) ühes tablettis.

Isentress'i 100 mg närimistablett sisaldab sahharoosi

Ravim sisaldab kuni 7 mg sahharoosi ühes 100 mg närimistabletis. Sahharoos võib kahjustada hambaid.

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Isentress'i 100 mg närimistablett sisaldab aspartaami

Ravim sisaldab kuni 0,93 mg aspartaami (E951) ühes 100 mg närimistabletis, mis vastab kuni 0,10 mg fenüülalaniinile. Aspartaam on fenüülalaniini allikas. See võib olla kahjulik, kui teil on fenüülketonuuria, mis on harvaesinev geneetiline häire, mille korral fenüülalaniini ei lammutata ja see koguneb organismi.

Isentress'i 100 mg närimistablett sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Isentress'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Isentress'i peab kasutama koos teiste HIV ravimitega.

100 mg närimistablette saab pooleks jagada. Kui vähegi võimalik, tuleb tablettide katki tegemist siiski vältida.

Kui palju ravimit võtta**Annus 2...11-aastastel lastel**

Arst määrab närimistableti õige annuse lähtudes lapse vanusest ja kehakaalust. See annus ei tohi olla suurem kui 300 mg kaks korda ööpäevas. Arst ütleb teile, kui mitu närimistabletti peab laps võtma.

Isentress on saadaval ka 400 mg tabletina, 600 mg tabletina ja suukaudse suspensiooni graanulitena. Ärge võtke vaheldumisi närimistablette, suukaudse suspensiooni graanuleid, 600 mg tablette või 400 mg tablette ilma eelnevalt oma arsti, apteekri või meditsiiniõega nõu pidamata.

Lapsed peavad käima kokkulepitud aegadel arsti juures, sest Isentress'i annust tuleb kohandada, kui laps saab vanemaks, kasvab või võtab kaalus juurde. Kui laps on võimeline tabletti neelama, võib arst talle ka välja kirjutada 400 mg tabletid.

Seda ravimit võib võtta koos toidu või joogiga või ilma.

Kui te võtate Isentress'i rohkem, kui ette nähtud

Ärge võtke rohkem tablette, kui arst on soovitanud. Kui te siiski võtate liiga palju tablette, võtke ühendust oma arstiga.

Kui te unustate Isentress'i võtta

- Kui te unustate annuse manustamata, siis võtke see niipea, kui meelde tuleb.
- Ent kui on juba käes järgmise annuse võtmise aeg, jätke unustatud annus võtmata ja jätkake ravi tavapärase skeemi alusel.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Isentress'i võtmise

Tähtis on Isentress'i võtta täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Ärge muutke annust ega lõpetage selle ravimi võtmist ilma eelnevalt oma arsti, apteekri või meditsiiniõega nõu pidamata. Ärge lõpetage ravimi võtmist järgmistel põhjustel:

- väga tähtis on kõiki HIV ravimeid võtta vastavalt ettekirjutustele ja õigel kellaajal. See aitab tagada ravimite tõhusama toime. Samuti vähendab see võimalust, et ravimid kaotavad toime HIV vastu (seda nimetatakse ka „ravimresistentsuseks“);
- kui Isentress'i varu hakkab lõppema, hankige seda oma arstilt või apteegist juurde. See on vajalik, kuna väga oluline on mitte jääda ravimita, isegi lühiajaliselt. Lühikese ravipausi ajal võib viiruse hulk veres suurenedada. See võib tähendada, et HIV muutub Isentress'i suhtes resistentseks ja seda on raskem ravida.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed tekivad aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st).

Pöörduge kohe arsti poole, kui te märkate midagi järgnevast:

- herpesnakkused, sh vöötohatis;
- kehvveresus, sh kehvveresus rauavaegusest;
- nakkuse või põletiku nähud ja haigustunnused;
- vaimne häire;
- enesetapukavatsus või -katse;
- maopõletik;
- maksapõletik;
- maksapuudulikkus;
- allergiline lööve;
- teatud tüüpi neeruhaired;
- ravimi sisse võtmine soovitatust suuremates kogustes.

Pöörduge kohe arsti poole, kui te panete endal tähele mis tahes ülaltoodud kõrvaltoimet.

Sage – järgnevad võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st:

- söögiisu vähenemine;
- unehäired, ebatavalised unenäod, õudusunenäod, ebatavaline käitumine, sügava kurbuse ja väärtusetuse tunne;
- pearinglus, peavalu;
- pöörlemistunne;
- kõhupuhitus, kõhuvalu, kõhulahtisus, liigsed kõhugaasid maos või sooles, iiveldus, oksendamine, seedehäire, röhatised;
- teatud tüüpi lööbed (sagedamini koos darunaviiriga kasutamisel);
- väsimus, ebaharilik väsimus või nõrkus, palavik;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, valgevereliblede ebatavaline tase, suurenenud rasvade sisaldus veres, süljenäärmete või kõhunäärme poolt eritatava ensüümi sisalduse suurenemine.

Aeg-ajalt – järgnevad võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st:

- karvanääpsupõletik, gripp, viirusest tingitud nahahaigus, nakkustekitajatest tingitud oksendamine või kõhulahtisus, ülemiste hingamisteede infektsioon, lümfisõlme mädanik;
- soolatüügas;
- lümfisõlme valu, nakkusega võitlevate valgevereliblede madal tase; kaela, kaenlaaluste ja kubemepiirkonna lümfisõlmede suurenemine;
- allergiline reaktsioon;

- söögiisu suurenemine, diabeet, vere kolesterooli- ja lipiidisisalduse suurenemine, vere kõrge suhkrusisaldus, liigne janu, tugev kaalulangus, rasvade (nt kolesterooli ja triglütseriidide) sisalduse suurenemine veres, keha rasvkoef hääre;
- ärevus, segasustunne, masendusmeeleolu, tujumuutused, paanikahoog;
- mälukaotus, närvikompressioonist (surve närvile) tingitud käevalu, tähelepanuhäire, asendi kiirel muutmisel tekkiv pearinglus, maitsehäire, suurenenud unisus, energiapuudus, unustamine, migreen, tundekadu, käte ja/või jalgade tuimus või nõrkus, käte või jalgade surisemine, unisus, pingepeavalu, värinad, halva kvaliteediga uni;
- nägemishäired;
- sumisemine, susisemine, vilisemine, helisemine või mõni muu püsiv müra kõrvades;
- südamepekslemine, madal südame löögisagedus, kiire või ebakorrapärane südametegevus;
- kuumahoog, kõrge vererõhk;
- kare, kriipiv või pinges hääl, ninaverejooks, ninakinnisus;
- ülakõhuvalu, ebamugavustunne pära- ja kõhukinnisus, suukuivus, kõrvetised, valulik neelamine, kõhunäärme põletik, mao või ülemise seedekulga valu või haavand, veritsus pära- ja ebamugavustunne maos, igemepõletik; keele turse, punetus ja valulikkus;
- rasva kogunemine maksas;
- akne, ebataoline juuste väljalangemine või hõrenemine, naha punetus; rasvkoef ebataoline jaotumine kehal, näiteks rasvkoef vähenemine jalgadel, kätel ja näol ning rasva kogunemine kõhupiirkonnas; liigne higistamine, õine higistamine, naha paksenemine ja sügelus korduva kratsimise tõttu, nahapõletik, naha kuivus;
- liigesevalu, valu liigesehaigus, seljavalu, luu-/lihasvalu, lihaste hellus või nõrkus, kaelavalu, käte või jalgade valu, kõõluste põletik, luukoe mineraalide sisalduse vähenemine;
- neerukivid, õine urineerimine, neerutsüst;
- erektsioonihäired, rindade suurenemine meestel, menopausi sümptomid;
- ebamugavustunne rindkeres, külmavärinad, näo turse, närvilisus, üldine halb enesetunne, kõvastumus kaelal; käte, pahkluude ja jalgade turse; valu;
- valgevereliblede arvu langus, vereliistakute (teatud tüüpi rakud, mis aitavad verel hüübida) arvu langus, neerutalitluse languse näitajad vereanalüüsis, kõrge veresuhkru tase, lihase ensüümi suurenemine veres, suhkru sisaldus uriinis, punavereliblede leid uriinis, kehakaalu suurenemine, vöökoja suurenemine, verevalgu (albumiini) sisalduse vähenemine, vere hüübimise aja pikenemine.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

- hüperaktiivsus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Isentress'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida pudel tihedalt suletuna, koos kuivatusainega (desikant) niiskuse eest kaitstult. Ärge neelake kuivatusainet alla.
- Enne tihendi katki tegemist ei vaja see ravimpreparaat säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Isentress sisaldab

Toimeaine on raltegraviir.

25 mg närimistabletid:

Üks närimistablett sisaldab 25 mg raltegraviiri (kaaliumsoolana).

Teised koostisosad on: hüdroksüpropüütselluloos, sukraloos, naatriumsahhariin, naatriumtsitraatdihüdraat, mannitool (E421), kollane raudoksiid, monoammooniumglütsürritsinaat, sorbitool (E420), fruktoos, looduslikud ja tehismaitseained (apelsin, banaan ja maskeeriv), aspartaam (E951), sahharoos, krospovidoon tüüp A, magneesiumstearaat, naatriumstearüülfumaraat, etüütselluloos 20 cP, ammooniumhüdroksiid, keskmise ahelapikkusega triglütseriidid, oleiinhape, hüpromelloos 2910/6cP ja makrogool/PEG 400.

100 mg närimistabletid:

Üks närimistablett sisaldab 100 mg raltegraviiri (kaaliumsoolana).

Teised koostisosad on: hüdroksüpropüütselluloos, sukraloos, naatriumsahhariin, naatriumtsitraatdihüdraat, mannitool (E421), punane raudoksiid, kollane raudoksiid, monoammooniumglütsürritsinaat, sorbitool (E420), fruktoos, looduslikud ja tehismaitseained (apelsin, banaan ja maskeeriv), aspartaam (E951), sahharoos, krospovidoon tüüp A, magneesiumstearaat, naatriumstearüülfumaraat, etüütselluloos 20 cP, ammooniumhüdroksiid, keskmise ahelapikkusega triglütseriidid, oleiinhape, hüpromelloos 2910/6cP ja makrogool/PEG 400.

Kuidas Isentress välja näeb ja pakendi sisu

Isentress 25 mg närimistabletid:

Apelsini- ja banaanimaitseline närimistablett on ümmargune helekollane tablett, kus ühel pool tabletti on MSD korporatsiooni logo ja teisel „473“.

Saadaval on üks pakendi suurus: 1 pudel 60 tabletiga. Pudel sisaldab kuivatusainet.

Isentress 100 mg närimistabletid:

Heleoranž apelsini- ja banaanimaitseline ovaalne närimistablett, mille mõlemal küljel on poolitusjoon ja ühel küljel on MSD korporatsiooni logo ja „477“ ning teine külg on ilma märgistusega.

Saadaval on üks pakendi suurus: 1 pudel 60 tabletiga. Pudel sisaldab kuivatusainet.

Müügiloa hoidja ja tootja

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Česká republika

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

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@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

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

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA> <kuu AAAA>.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Isentress 100 mg suukaudse suspensiooni graanulid raltegraviir

Kui te olete Isentress'i võtva lapse vanem või hooldaja, lugege palun seda teavet hoolikalt. Enne ravimi andmist lapsele lugege hoolikalt infolehte, sest siin on vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Isentress ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Isentress'i võtmist
3. Kuidas Isentress'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Isentress'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. **Kasutusjuhend** – lugege voldikust, kuidas ravimit ette valmistada ja manustada

1. Mis ravim on Isentress ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Isentress

Isentress sisaldab toimeainet raltegraviir. Isentress on viirusvastane ravim, mis toimib inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) vastu. See viirus põhjustab omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi (AIDS).

Kuidas Isentress toimib

HIV viirus toodab ensüümi nimetusega HIV integraas. See aitab viirusel teie keharakkudes paljuneda. Isentress peatab selle ensüümi töö. Kasutamisel koos teiste ravimitega võib Isentress vähendada HIV hulka teie veres (seda nimetatakse „vireemia tase“) ning suurendada CD4 rakkude (valgete vereliblede tüüp, mis mängib olulist rolli terve immuunsüsteemi säilitamises, et võidelda nakkustega) arvu. HIV-i hulga vähendamine veres võib parandada immuunsüsteemi toimimist. See tähendab, et teie organism on võimeline paremini nakkuse vastu võitlema.

Millal Isentress'i kasutatakse

Isentress'i kasutatakse HIV-nakkuse saanud täiskasvanute, noorukite, laste, väikelaste ja imikute raviks ning vastsündinutel, kes on HIV-1 infektsiooni nakkusega kokku puutunud nakatunud ema kaudu. Teie arst on määranud Isentress'i HIV-nakkuse ohjamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Isentress'i võtmist

Isentress'i ei tohi võtta

- kui olete raltegraviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Isentress'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Pidage meeles, et Isentress ei ravi teid HIV-nakkusest terveks. See tähendab, et teil võivad jätkuvalt avalduda nakkused ja muud HIV-ga seotud haigused. Teil tuleb selle ravimi võtmise ajal regulaarselt külastada oma arsti.

Vaimse tervise probleemid

Teavitage oma arsti, kui teil on olnud depressioon või psühhiaatriline haigus. Mõnedel seda ravimit võtnud patsientidel on teatatud depressioonist, sealhulgas suitsidaalsetest mõtetest ja käitumisest; eriti patsientidel, kellel on eelnevalt olnud depressioon või psühhiaatriline haigus.

Luuprobleemid

Mõnedel kombineeritud retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel võib tekkida osteonekroosi nimeline luuhaigus (luukoe kärbumine, mis on põhjustatud luu verevarustuse katkemisest). Kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, immuunsüsteemi aktiivsuse oluline vähenemine ja suurem kehamassiindeks võivad olla mõned osteonekroosi riskitegurid. Osteonekroosi sümptomid on liigesejäikus, liigesevalu (eriti puusa-, põlve- ja õlapiirkonnas) ning liikumise piiratus. Teavitage oma arsti, kui teil esineb mõni neist sümptomitest.

Maksaprobleemid

Teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde, kui teil on varem olnud probleeme maksaga, kaasa arvatud hepatiit B ja C. Enne, kui teie arst otsustab, kas te võite seda ravimit võtta või mitte, hindab ta teie maksahaiguse raskust.

Infektsioonid

Teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde otsekohe sellest, kui teil ilmnevad infektsiooninähud, nt palavik ja/või haiglane enesetunne. Mõnedel patsientidel, kellel on kaugelarenenud HIV-nakkus ja kellel on esinenud oportunistlike infektsioone, võivad eelnevatest nakkustest tingitud põletikunähud avalduda varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda nakkustega, mis on olnud olemas ilma väljendunud sümptomiteta.

Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired pärast ravi alustamist võivad avalduda mitmeid kuid hiljem. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.

Lihaspõõleemid

Võtke kohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui tunnete selle ravimi võtmise ajal lihastes valu, hellust või nõrkust.

Nahaprobleemid

Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib lööve. Mõnedel seda ravimit võtnud patsientidel on teatatud rasketest ja eluohtlikest naha- ja allergilistest reaktsioonidest.

Muud ravimid ja Isentress

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, nii retseptiravimeid kui ka käsimüügiravimeid.

Isentress'i võtmisel koos teiste ravimitega võivad avalduda koostoimed.

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta:

- antatsiide (maohappe happesust vähendavad või neutraliseerivad ravimid, mis leevendavad seedehäireid ja kõrvetisi). Teatud antatsiide (neid, mis sisaldavad alumiiniumi ja/või

magneesiumi) ei ole soovitatav võtta koos Isentress'iga. Pidage nõu oma arstiga, milliseid muid antatsiide te võtta võite;

- rauasoolasid (rauapuuduse või aneemia raviks ja ennetamiseks). Rauasoolade ja Isentress'i võtmise vahele peab jääma vähemalt kaks tundi, sest need ravimid võivad vähendada Isentress'i efektiivsust.
- rifampitsiini (teatud infektsioonide, näiteks tuberkuloosi korral kasutatav ravim), sest see võib vähendada Isentress'i sisaldust teie veres. Teie arst võib kaaluda teie Isentress'i annuse suurendamist, kui te võtate rifampitsiini.

Isentress'i võtmine koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

- Isentress'i suukaudse suspensiooni graanuleid ei soovitata raseduse ajal kasutada, sest nendega ei ole tehtud uuringuid rasedatel naistel.
- HIV-positiivsed naised ei tohi last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.
- Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

Kui te olete rase või toidate last rinnaga, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge käsitsesge masinaid, juhtige autot ega sõitke jalgrattaga, kui teil tekib pärast selle ravimi võtmist pearinglus.

Isentress'i 100 mg suukaudse suspensiooni graanulid sisaldavad fruktoosi

Ravim sisaldab kuni 0,5 mg fruktoosi ühes kotikeses.

Fruktoos võib kahjustada hambaid.

Isentress'i 100 mg suukaudse suspensiooni graanulid sisaldavad sorbitooli

Ravim sisaldab kuni 1,5 mg sorbitooli (E420) ühes kotikeses.

Isentress'i 100 mg suukaudse suspensiooni graanulid sisaldavad sahharoosi

Ravim sisaldab kuni 4,7 mg sahharoosi ühes kotikeses.

Sahharoos võib kahjustada hambaid.

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Isentress'i 100 mg suukaudse suspensiooni graanulid sisaldavad naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Isentress'i võtta

Andke seda ravimit lapsele alati täpselt nii, nagu tema arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Isentress'i peab kasutama koos teiste HIV ravimitega.

- Isentress'i suukaudse suspensiooni graanulite annuse valmistamise ja manustamise kohta lugege „Kasutusjuhendi“ voldikust. Kandke voldikut endaga kaasas ja järgige selles olevaid juhiseid alati, kui te ravimit valmistate. Võtke see voldik kaasa, kui lähete lapsega arsti juurde.
- Laske kindlasti arstil, apteekril või meditsiiniõel endale selgitada, kuidas segada ja anda oma lapsele õige annus.

- Enne kasutamist tuleb graanulid segada veega. Te peate ravimi lapsele sisse andma 30 minuti jooksul pärast segamist.
- Annuse suurus muutub aja jooksul. Järgige kindlasti oma arstilt saadud juhiseid. Arst ütleb teile, kas ja millal lõpetada Isentress'i andmine lapsele.

Kui palju ravimit võtta

Arst määrab suukaudse suspensiooni graanulite õige annuse lähtudes imiku või väikelapse vanusest ja kehakaalust. Arst ütleb teile, kui palju suukaudset suspensiooni imik või väikelaps peab võtma. Seda ravimit võib lapsele anda koos toidu või joogiga või ilma.

Isentress on saadaval ka 400 mg tabletina, 600 mg tabletina ja närimistabletina.

Ärge võtke vaheldumisi suukaudse suspensiooni graanuleid, närimistablette, 600 mg tablette või 400 mg tablette ilma eelnevalt lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega nõu pidamata.

Lapsed peavad käima kokkulepitud aegadel arsti juures, sest Isentress'i annust tuleb kohandada, kui laps saab vanemaks, kasvab või võtab kaalus juurde. Kui laps on võimeline tabletti närima, võib arst talle ka välja kirjutada närimistabletid.

Kui te võtate Isentress'i rohkem, kui ette nähtud

Ärge võtke rohkem Isentress'i, kui arst on soovitanud. Kui te võtate ravimit rohkem, kui ette nähtud, võtke ühendust oma arstiga.

Kui te unustate Isentress'i võtta

- Kui te unustate annust manustada, siis võtke see niipea, kui meelde tuleb.
- Ent kui on juba käes järgmise annuse võtmise aeg, jätke unustatud annus võtmata ja jätkake ravi tavapärase skeemi alusel.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Isentress'i võtmise

Tähtis on Isentress'i võtta täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Ärge muutke annust ega lõpetage selle ravimi võtmist ilma eelnevalt oma arsti, apteekri või meditsiiniõega nõu pidamata. Ärge lõpetage ravimi võtmist järgmistel põhjustel:

- väga tähtis on kõiki HIV ravimeid võtta vastavalt ettekirjutustele ja õigel kellaajal. See aitab tagada ravimite tõhusama toime. Samuti vähendab see võimalust, et ravimid kaotavad toime HIV vastu (seda nimetatakse ka „ravimresistentsuseks“);
- kui Isentress'i varu hakkab lõppema, hankige seda oma arstilt või apteegist juurde. See on vajalik, kuna väga oluline on mitte jääda ravimita, isegi lühiajaliselt. Lühikese ravipausi ajal võib viiruse hulk veres suurenedada. See võib tähendada, et HIV muutub Isentress'i suhtes resistentseks ja seda on raskem ravida.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed tekivad aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st).

Pöörduge kohe arsti poole, kui te märkate midagi järgnevast:

- herpesnakkused, sh vöötohatis;
- kehvveresus, sh kehvveresus rauavaegusest;
- nakkuse või põletiku nähud ja haigustunnused;
- vaimne häire;
- enesetapukavatsus või -katse;
- maopõletik;

- maksapõletik;
- maksapuudulikkus;
- allergiline lööve;
- teatud tüüpi neeruhaired;
- ravimi sisse võtmine soovitatust suuremates kogustes.

Pöörduge kohe arsti poole, kui te panete endal tähele mis tahes ülaltoodud kõrvaltoimet.

Sage – järgnevad võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st:

- söögiisu vähenemine;
- unehäired, ebatavalised unenäod, õudusunenäod, ebatavaline käitumine, sügava kurbuse ja väärtusetuse tunne;
- pearinglus, peavalu;
- pöörlemistunne;
- kõhuhupitus, kõhuvalu, kõhulahtisus, liigsed kõhugaasid maos või sooles, iiveldus, oksendamine, seedehäire, röhatised;
- teatud tüüpi lööbed (sagedamini koos darunaviiriga kasutamisel);
- väsimus, ebaharilik väsimus või nõrkus, palavik;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, valgevereliblede ebatavaline tase, suurenenud rasvade sisaldus veres, süljenäärmete või kõhunäärme poolt eritatava ensüümi sisalduse suurenemine.

Aeg-ajalt – järgnevad võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st:

- karvanääpsupõletik, gripp, viirusest tingitud nahahaigus, nakkustekitajatest tingitud oksendamine või kõhulahtisus, ülemiste hingamisteede infektsioon, lümfisõlme mädanik;
- soolatüügas;
- lümfisõlme valu, nakkusega võitlevate valgevereliblede madal tase; kaela, kaenlaaluste ja kubemepiirkonna lümfisõlmede suurenemine;
- allergiline reaktsioon;
- söögiisu suurenemine, diabeet, vere kolesterooli- ja lipiidisisalduse suurenemine, vere kõrge suhkrusisaldus, liigne janu, tugev kaalulangus, rasvade (nt kolesterooli ja triglütseriidide) sisalduse suurenemine veres, keha rasvkoe häire;
- ärevus, segasustunne, masendusmeeleolu, tujumuutused, paanikahoog;
- mälukaotus, närvikompressioonist (surve närvile) tingitud käevalu, tähelepanuhäire, asendi kiirel muutmisel tekkiv pearinglus, maitsehäire, suurenenud unisus, energiapuudus, unustamine, migreen, tundekadu, käte ja/või jalgade tuimus või nõrkus, käte või jalgade surisemine, unisus, pingepeavalu, värinad, halva kvaliteediga uni;
- nägemishäired;
- sumisemine, susisemine, vilisemine, helisemine või mõni muu püsiv müra kõrvades;
- südamepekslemine, madal südame löögisagedus, kiire või ebakorrapärane südametegevus;
- kuumahoog, kõrge vererõhk;
- kare, kriipiv või pinges hääl, ninaverejooks, ninakinnisus;
- ülakõhuvalu, ebamugavustunne pära- ja kõhukinnisus, suukuivus, kõrvetised, valulik neelamine, kõhunäärme põletik, mao või ülemise seedekulga valu või haavand, veritsus pära- ja kõhukinnisus, igemepõletik; keele turse, punetus ja valulikkus;
- rasva kogunemine maksas;
- akne, ebatavaline juuste väljalangemine või hõrenemine, naha punetus; rasvkoe ebatavaline jaotumine kehal, näiteks rasvkoe vähenemine jalgadel, kätel ja näol ning rasva kogunemine kõhupiirkonnas; liigne higistamine, öine higistamine, naha paksenemine ja sügelus korduva kratsimise tõttu, nahapõletik, naha kuivus;
- liigesevalu, valus liigesehaigus, seljavalu, luu-/lihavalu, lihaste hellus või nõrkus, kaelavalu, käte või jalgade valu, kõõluste põletik, luukoe mineraalide sisalduse vähenemine;
- neerukivid, öine urineerimine, neerutsüst;
- erektsioonihäired, rindade suurenemine meestel, menopausi sümptomid;
- ebamugavustunne rindkeres, külmavärinad, näo turse, närvilisus, üldine halb enesetunne, kõvastumus kaelal; käte, pahkluude ja jalgade turse; valu;

- valgevereliblede arvu langus, vereliistakute (teatud tüüpi rakud, mis aitavad verel hüübida) arvu langus, neerutalitluse languse näitajad vereanalüüsis, kõrge veresuhkru tase, lihase ensüümi suurenemine veres, suhkru sisaldus uriinis, punavereliblede leid uriinis, kehakaalu suurenemine, vöökoha suurenemine, verevalgu (albumiini) sisalduse vähenemine, vere hüübimise aja pikenemine.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

- hüperaktiivsus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Isentress'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja kotikesel pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Suukaudse suspensiooni graanulid tuleb patsiendile manustada 30 minuti jooksul pärast segamist.
- Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi. Ärge avage Isentress'i kotikesi enne, kui olete valmis annuse ettevalmistamiseks.

Lugege kasutusjuhendi voldikust, kuidas allesjäänud ravim õigesti minema visata.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Isentress sisaldab

Toimeaine on raltegraviir. Üks ühekordselt kasutatav kotike suukaudse suspensiooni graanulitega sisaldab 100 mg raltegraviiri (kaaliumsoolana).

Teised koostisosad on: hüdroksüpropüültselluloos, sukraloos, mannitool (E421), monoammooniumglütsürritsinaat, sorbitool (E420), fruktoos, banaani maitseaine, sahharoos, krospovidoon tüüp A, magneesiumstearaat, etüültselluloos 20 cP, ammooniumhüdroksiid, keskmise ahelapikkusega triglütseriidid, oleiinhape, hüpromelloos 2910/6cP, makrogool/PEG 400, mikrokristalliline tselluloos ja karmelloosnaatrium.

Kuidas Isentress välja näeb ja pakendi sisu

Banaanimaitselised suukaudse suspensiooni graanulid on valge kuni valkjas pulber, mis võib sisaldada kollaseid või beeže kuni helepruune osakesi ühekordselt kasutatavas kotikeses.

Saadaval on üks pakendi suurus: 1 karp 60 kotikesega, kaks 10 ml süstalt, kaks 3 ml süstalt, kaks 1 ml süstalt, kaks segamistopsi, käesolev pakendi infoleht ja kasutusjuhendi voldik. Iga ühekordselt kasutatav kotike sisaldab 100 mg raltegraviiri, mis tuleb suspenderida 10 ml veega, saades ravimi lõplikuks kontsentratsiooniks 10 mg/ml.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Тел.: +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
Тел.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Тел.: +361 888 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 99 99 000 (+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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA> <kuu AAAA>.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Kasutusjuhend
Võtke see voldik kaasa, kui lähete lapsega arsti juurde.

Isentress 100 mg suukaudse suspensiooni graanulid
raltegraviir

Kasutusjuhend
imikutele

Te peate kindlasti kasutusjuhendi läbi lugema ja sellest aru saama.

Enne kui alustate:

Märkus. Laske oma arstil kindlasti endale näidata, kuidas Isentress'i suukaudset suspensiooni valmistada ja lapsele anda.

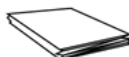
- Enne kui alustate, veenduge, et olete kasutusjuhendist õigesti aru saanud. Kui te ei ole päris kindel, siis helistage oma arstile.
- On väga tähtis, et te mõõdaksite vee ja Isentress'i kogused täpselt, kasutades õiget süstalt.
- Enne kui annate Isentress'i oma lapsele, kontrollige ravimi kõlblikkusaega. Kõlblikkusaeg on trükitud Isentress'i karbile ja kotikestele.
- Isentress'i kogus sõltub teie lapse vanusest ja kehakaalust, seega see muutub aja jooksul. Teie arst ütleb teile õige annuse iga kord, kui olete käinud arsti juures last kaalumas. Te peate kindlasti õigeaegselt käima arsti vastuvõtul, et saada teada uus annus, sest teie laps kasvab suuremaks. Lapse esimesel elunädalal annate talle Isentress'i üks kord ööpäevas. Seejärel hakkate talle ravimit andma 2 korda ööpäevas.
- Selles voldikus kirjeldatakse:
 - Kuidas Isentress'i segada, et see muutuks vedelaks
 - Kuidas süstla abil õige annus välja mõõta
 - Kuidas Isentress'i lapsele anda
 - Kuidas puhastada

Komplekti kuuluvad:

- Väliskarp



- Juhend (käesolev voldik)



- Pakendi infoleht

- 2 segamistopsi



- 60 kotikest Isentress'i graanuleid



- 6 süstalt



2 **sinist** (10 ml) süstalt



2 **rohelist** (3 ml) süstalt



2 **valget** (1 ml) süstalt

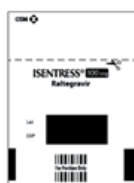
Komplektis on veel tagavaraks üks segamistops ja süstalde komplekt juhuks kui mõni kaob ära või on rikutud. Rikutud segamistopsi või süstlaid ei tohi kasutada.

1. Pange asjad valmis

- Pange laps turvalisse kohta. Isentress'i valmistamiseks vajate mõlemat kätt.
- Peske käed seebi ja veega.
- Võtke välja kõik, mida vajate 1 annuse valmistamiseks ning asetage puhtale aluspinnale:



1 segamistops
(Segamistopsi serval on ääris, mille abil saate avada kaane)



1 kotike
Isentress'i
graanuleid



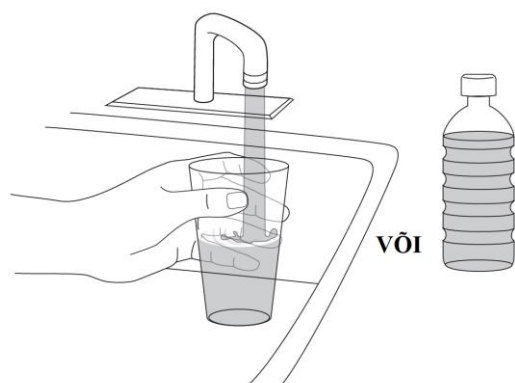
Puhas
joogiklaas



3 süstalt
(Pange valmis üks igast suurusest, kuigi teil läheb tarvis vaid 1 või 2 süstalt, sõltuvalt annuse suurusest)

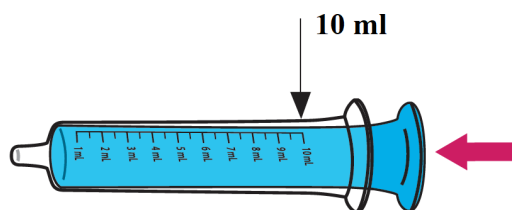
2. Täitke joogiklaas veega

Täitke puhas joogiklaas toatemperatuuril joogiveega kraanist või valage sinna ilma mullita pudelivett.

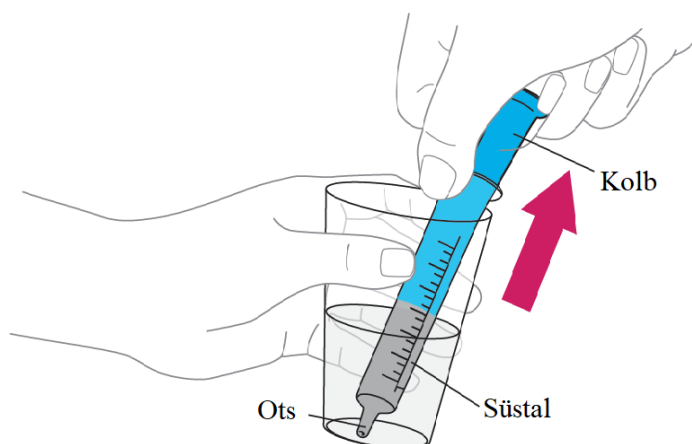


3. Täitke sinine süstal veega

Lükake **sinise** süstla kolb lõpuni süstlasse.

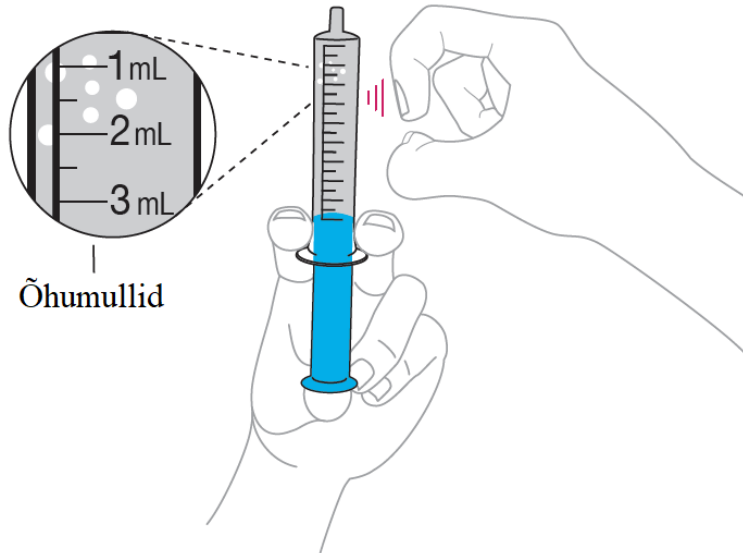


Pange süstla ots klaasis olevasse vette.
Tõmmake kolbi tagasi.
Peatuge, kui olete jõudnud 10 ml märgini

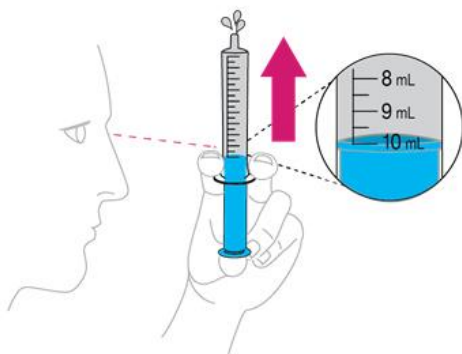


4. Kontrollige, kas süstlas on õhumulle

Hoidke süstalt käes otsaga ülespoole.
Koputage sõrmega süstlale, et kõik õhumullid
liiguksid üles.

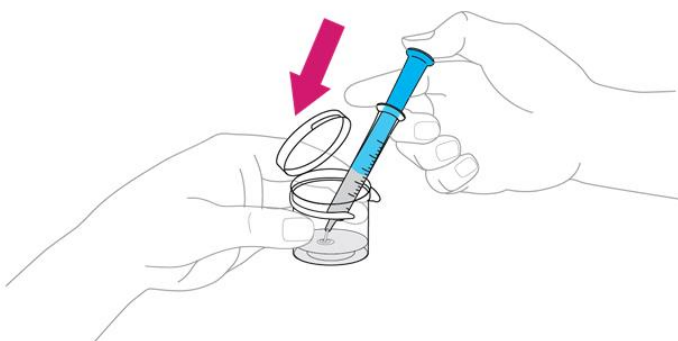


Lükake kolbi aeglaselt üles, et õhk väljuks süstlast.



Kontrollige veelkord süstlas oleva vee kogust. Kui see on alla 10 ml, pange süstla ots uuesti vette ning tõmmake kolbi tagasi, kuni jõuate 10 ml märgini.

5. Lisage segamistopsi 10 ml vett



6. Lisage topsi Isentress

Enne Isentress'i lisamist:

Veenduge, et te ise ja teie laps on ravimi võtmiseks valmis! Pärast Isentress'i kokkusegamist tuleb see ära kasutada 30 minuti jooksul.

Pärast annuse lapsele andmist visake minema kogu allesjäänud Isentress.



Reviige või toigake kotike tanni ning lisage kõik graanulid segamistopsis olevale veele. Veenduge, et te tühjendasite kotikese täielikult.

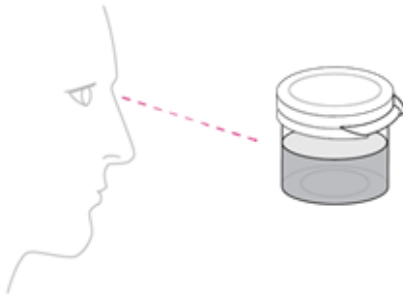
Võtke 1 ISENTRESS'i kotike ja raputage graanulid koti põhja.



7. Segage Isentress veega



Vajutage segamistopsi kaas klõpsuga kinni. Keerake segamistopsi ettevaatlikult ringi 45 sekundi jooksul, et graanulid seguneksid veega. 45 sekundi välja mõõtmiseks kasutage kella või taimerit. **ÄRGE LOKSUTAGE** segu!



Kontrollige, kas graanulid on segunenud.
 Kui need pole veel segunenud, peate veidi aega topsi keerama.
 Segu näeb välja hägune.

8. Kontrollige, milline on määratud annus

Kasutage kogust milliliitrites („ml“), mis arst on määranud.

Pidage meeles, et annus võib muutuda iga kord, kui käite arsti juures. Seega veenduge, et te kontrollite kogust viimase saadud teabe alusel. Käige kindlasti igal arsti poolt määratud vastuvõtul, et teie laps saaks alati õige annuse!

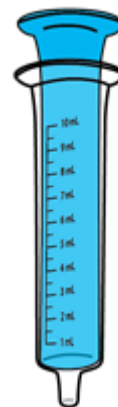
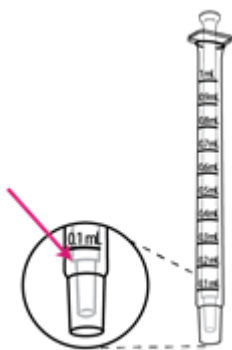
9. Valige õige süstal

Valige õige süstal oma lapse annuse manustamiseks:

VALGE
 (1 ml)
 1 ml või väiksem annus

ROHELINE
 (3 ml)
 1,5 ml kuni 3 ml

SININE
 (10 ml)
 3,5 ml kuni 10 ml



Tõmmake see kolvi osa kuni õige märgistuseni süstlalt

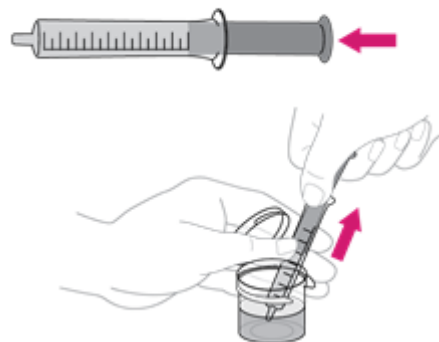
Seejärel leidke süstla korpusel ml märk, mis vastab teie lapse annusele.

10. Mõõtke välja Isentress'i kogus

Suruge kolb lõpuni süstla korpusesse.

Pange süstla ots topsi, milles on valmistatud Isentress'i segu ja tõmmake kolb tagasi.

Peatuge, kui olete jõudnud kriipsuni, mis vastab teie lapsele määratud annusele.



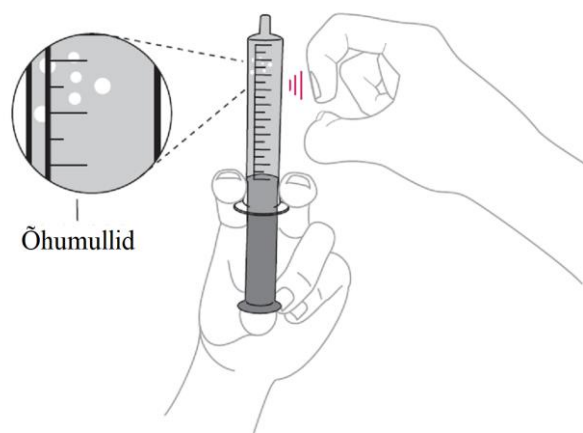
TÄHTIS!

- Teie lapse annus võib olla erinev joonisel näidatust.
- Tavaliselt jääb osa valmistatud Isentress'i segust segamistopsi alles.

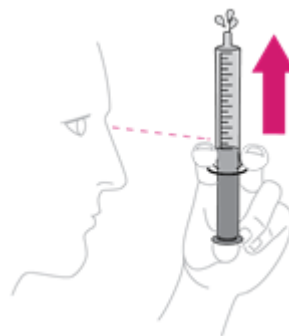
11. Kontrollige, kas süstlas on õhumulle

Hoidke süstalt käes otsaga ülespoole.

Koputage sõrmega süstlale, et kõik õhumullid liiguksid üles.



Lükake kolbi aeglaselt üles, et õhk väljuks süstlast.



Kontrollige veelkord süstlas oleva Isentress'i kogust.

Kui see on väiksem kui määratud annus, pange süstla ots uuesti segamistopsi ettevalmistatud Isentress'i segu sisse ning tõmmake kolbi tagasi, kuni jõuate õiget annust tähistava märgini.

12. Andke lapsele Isentress'i annus

Pange süstla ots lapsele suhu, nii et see puudutab kas lapse paremat või vasakut põske.



Lükake kolbi aeglaselt edasi, et manustada ettevalmistatud Isentress lapsele. Kui laps avaldab vastupanu, siis võtke süstla ots suust välja ja proovige uuesti. On tähtis, et teie laps võtaks sisse kogu määratud annuse (kui natuke jääb süstla otsa sisse, siis see on normaalne).

TÄHTIS! Kui teie laps ei võta kogu määratud annust või ajab osa annusest suust välja, siis helistage oma arstile ja küsige, mida edasi teha.

13. Puhastamine

Valage allesjäänud ettevalmistatud Isentress olmejäätmete hulka.

Ärge valage seda kraanikaussi.

Tõmmake kolvid välja kõigist kasutatud süstaldest.

Peske süstlad, kolvid ja segamistops käsitsi sooja vee ja nõudepesuvahendiga. Ärge peske neid nõudepesumasinas.



Loputage veega ja laske õhu käes kuivada. Pange kõik esemed puhtasse kuiva kohta.

Kuidas Isentress'i säilitada?

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge avage Isentress'i kotikesi enne, kui olete valmis annust manustama.

Käige kindlasti igal arsti vastuvõtul, et te teaksite alati, kui palju Isentress'i peab lapsele andma.