

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ISENTRESS 400 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di raltegravir (come potassico).

### Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa contiene 26,06 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rosa, ovale, con impresso "227" su un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ISENTRESS è indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 5.1 e 5.2).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

#### Posologia

ISENTRESS deve essere usato in associazione con altre terapie antiretrovirali (ART) attive (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

#### *Adulti*

La dose raccomandata è 400 mg (una compressa) due volte al giorno.

#### *Popolazione pediatrica*

La dose raccomandata per i pazienti pediatrici con un peso di almeno 25 kg è 400 mg (una compressa) due volte al giorno. Nei soggetti incapaci di deglutire la compressa, considerare l'uso della compressa masticabile.

Ulteriori formulazioni e dosaggi disponibili:

ISENTRESS è disponibile anche in una formulazione in compressa masticabile e in una formulazione in granulato per sospensione orale. Per maggiori informazioni sul dosaggio fare riferimento ai Riassunti delle caratteristiche del prodotto per le formulazioni in compressa masticabile e in granulato per sospensione orale.

La sicurezza e l'efficacia di raltegravir nei neonati pretermine (< 37 settimane di gestazione) e nei neonati sottopeso (< 2.000 g) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili in questa popolazione e non possono essere fatte raccomandazioni riguardo il dosaggio.

La dose massima della compressa masticabile è di 300 mg due volte al giorno. Poiché le formulazioni hanno profili farmacocinetici diversi, la compressa da 400 mg o la compressa da 600 mg non devono essere sostituite con le compresse masticabili né con il granulato per sospensione orale (vedere paragrafo 5.2). Le compresse masticabili e il granulato per sospensione orale non sono stati studiati in adolescenti (dai 12 ai 18 anni) o in adulti con infezione da HIV.

ISENTRESS è disponibile anche in compressa da 600 mg per adulti e pazienti pediatrici (con un peso di almeno 40 kg) da somministrare alla dose di 1.200 mg una volta al giorno (due compresse da 600 mg) nei pazienti naïve al trattamento o nei pazienti con soppressione virologica dopo un regime di trattamento iniziale con ISENTRESS 400 mg due volte al giorno. Non si deve usare la compressa da 400 mg per il regime di trattamento alla dose di 1.200 mg una volta al giorno. Per maggiori informazioni sul dosaggio, fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto per la formulazione da 600 mg.

#### *Anziani*

Ci sono informazioni limitate sull'uso di raltegravir negli anziani (vedere paragrafo 5.2). Di conseguenza, ISENTRESS deve essere usato con cautela in questa popolazione.

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose. La sicurezza e l'efficacia di raltegravir non sono state stabilite nei pazienti con gravi disturbi epatici di base. Di conseguenza, ISENTRESS deve essere usato con cautela in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

ISENTRESS 400 mg compresse può essere somministrato con o senza cibo.

Le compresse non devono essere masticate, frantumate o divise a causa dei cambiamenti previsti nel profilo farmacocinetico.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Generali

I pazienti devono essere informati che l'attuale terapia antiretrovirale non è curativa dell'HIV e non è stato provato che prevenga la trasmissione dell'HIV ad altri individui attraverso il sangue.

Raltegravir ha una barriera genetica alla resistenza relativamente bassa. Pertanto, quando possibile, raltegravir deve essere somministrato con altri due medicinali antiretrovirali attivi per minimizzare il potenziale di fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti naïve al trattamento, i dati degli studi clinici sull'uso di raltegravir si limitano all'uso in combinazione con due inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI) (emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato).

## Depressione

È stata riportata depressione, comprendente idee e comportamenti suicidari, in particolare in pazienti con un'anamnesi di depressione o malattia psichiatrica. Deve essere usata cautela in pazienti con un'anamnesi di depressione o malattia psichiatrica.

## Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di raltegravir non sono state stabilite nei pazienti con disturbi epatici di base gravi. Di conseguenza, raltegravir deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

I pazienti con un'alterata funzionalità epatica preesistente, inclusi quelli con epatite cronica, presentano una frequenza più elevata di alterazioni della funzione epatica in corso di terapia antiretrovirale di combinazione e devono essere monitorati secondo l'iter consueto. Se in tali pazienti si rileva un peggioramento dell'epatopatia, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la sospensione del trattamento.

I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con la terapia antiretrovirale di combinazione presentano un rischio più elevato di sviluppare reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali.

## Osteonecrosi

Sebbene si ritenga che l'eziologia sia multifattoriale (includendo uso di corticosteroidi, assunzione di alcol, immunosoppressione severa, indice di massa corporea più elevato), sono stati riportati casi di osteonecrosi, soprattutto in pazienti con malattia da HIV in fase avanzata e/o esposizione a lungo termine alla terapia antiretrovirale di combinazione. I pazienti devono essere avvisati di rivolgersi al medico qualora sviluppino sofferenza e dolore articolare, rigidità articolare o difficoltà motoria.

## Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche gravi, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di tale condizione sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (già nota come *Pneumocystis carinii*). Qualsiasi sintomatologia infiammatoria deve essere valutata e, se necessario, deve essere instaurato un trattamento.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

## Antiacidi

La somministrazione concomitante di raltegravir con antiacidi contenenti alluminio e magnesio ha dato luogo a riduzione dei livelli plasmatici di raltegravir. La somministrazione concomitante di raltegravir con antiacidi contenenti alluminio e/o magnesio non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

## Rifampicina

Usare cautela nel somministrare raltegravir in concomitanza con induttori potenti della uridin-difosfoglucuronosil-transferasi (UGT) 1A1 (ad es. rifampicina). Rifampicina riduce i livelli plasmatici di

raltegravir; l'impatto sulla efficacia di raltegravir non è noto. Comunque, se non è possibile evitare la somministrazione contemporanea con rifampicina, negli adulti può essere preso in considerazione il raddoppio della dose di raltegravir. Non ci sono dati per guidare la somministrazione concomitante di raltegravir con rifampicina in pazienti di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.5).

### Miopia e rabdomiolisi

Sono state riportate miopia e rabdomiolisi. Usare con cautela in pazienti che hanno avuto miopia o rabdomiolisi in passato o hanno qualsiasi condizione predisponente compresi altri medicinali associati con queste condizioni (vedere paragrafo 4.8).

### Gravi reazioni cutanee e di ipersensibilità

Reazioni cutanee gravi, potenzialmente letali e con esito fatale sono state riportate in pazienti in terapia con raltegravir, nella maggior parte dei casi in concomitanza con altri medicinali associati a queste reazioni. Queste comprendono casi di sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica. Sono state anche riportate reazioni di ipersensibilità caratterizzate da eruzione cutanea, sintomi sistemici, e talvolta, disfunzione d'organo, compresa l'insufficienza epatica. Interrompere immediatamente la terapia con raltegravir ed altri agenti sospetti qualora si sviluppino segni o sintomi di reazioni cutanee gravi o reazioni di ipersensibilità (che comprendono, ma che non sono limitate a: eruzione cutanea grave o eruzione cutanea accompagnata da febbre, malessere generale, affaticamento, dolori muscolari o articolari, vescicole, lesioni orali, congiuntivite, edema facciale, epatite, eosinofilia, angioedema). Lo stato clinico, compresa la aminotransferasi epatica, deve essere monitorato e deve essere instaurata una terapia appropriata. Il ritardo nella interruzione del trattamento con raltegravir o con altri agenti sospetti dopo la comparsa di una eruzione cutanea grave può dar luogo ad una reazione potenzialmente letale.

### Eruzione cutanea

L'eruzione cutanea si è verificata più comunemente in pazienti con esperienza di trattamento che ricevevano regimi terapeutici contenenti raltegravir e darunavir rispetto a pazienti che ricevevano raltegravir senza darunavir o darunavir senza raltegravir (vedere paragrafo 4.8).

### Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Studi *in vitro* indicano che raltegravir non è un substrato degli enzimi del citocromo P450 (CYP), non inibisce gli enzimi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A, non inibisce le UDP glucuronosiltransferasi (UGT) 1A1 e 2B7, non induce il CYP3A4 e non inibisce il trasporto mediato dalla glicoproteina P. Sulla base di questi dati, non è previsto che raltegravir alteri la farmacocinetica di medicinali che sono substrati di questi enzimi o della glicoproteina P.

Sulla base di studi *in vitro* e *in vivo*, raltegravir viene eliminato principalmente attraverso la via metabolica della glucuronidazione mediata dalla UGT1A1.

È stata osservata una considerevole variabilità inter- e intra-individuale della farmacocinetica di raltegravir.

#### Effetto di raltegravir sulla farmacocinetica di altri medicinali

In studi d'interazione, raltegravir non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di etravirina, maraviroc, tenofovir disoproxil fumarato, contraccettivi ormonali, metadone, midazolam o boceprevir.

In alcuni studi, la somministrazione concomitante di raltegravir con darunavir ha dato luogo ad una modesta diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di darunavir; il meccanismo di questo effetto non è noto. Tuttavia, l'effetto di raltegravir sulle concentrazioni plasmatiche di darunavir non sembra essere clinicamente significativo.

#### Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di raltegravir

Considerato che raltegravir è metabolizzato principalmente attraverso la UGT1A1, deve essere usata cautela quando raltegravir è somministrato in concomitanza con induttori potenti della UGT1A1 (ad es. rifampicina). Rifampicina riduce i livelli plasmatici di raltegravir; l'impatto sulla efficacia di raltegravir non è noto. Comunque, se non è possibile evitare la somministrazione concomitante con rifampicina, negli adulti può essere preso in considerazione un raddoppio della dose di raltegravir. Non ci sono dati per guidare la somministrazione concomitante di raltegravir con rifampicina in pazienti di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.4). L'impatto di altri induttori potenti di enzimi che metabolizzano medicinali, quali fenitoina e fenobarbitale, sull'UGT1A1 non è noto. Induttori meno potenti (ad es. efavirenz, nevirapina, etravirina, rifabutina, glucocorticoidi, erba di S. Giovanni, pioglitazone) possono essere usati con la dose raccomandata di raltegravir.

La somministrazione concomitante di raltegravir con altri medicinali noti per essere inibitori potenti della UGT1A1 (ad es. atazanavir) può aumentare i livelli plasmatici di raltegravir. Inibitori meno potenti della UGT1A1 (ad es. indinavir, saquinavir) possono anche aumentare i livelli plasmatici di raltegravir, ma in misura minore rispetto ad atazanavir. Inoltre, tenofovir disoproxil fumarato può aumentare i livelli plasmatici di raltegravir, tuttavia il meccanismo attraverso cui questo effetto si verifica non è noto (vedere Tabella 1). Negli studi clinici, una percentuale considerevole di pazienti assumeva atazanavir e/o tenofovir disoproxil fumarato, entrambi agenti che determinano aumenti dei livelli plasmatici di raltegravir, nell'ambito dei regimi terapeutici di base ottimizzati. Il profilo di sicurezza nei pazienti che assumevano atazanavir e/o tenofovir disoproxil fumarato era generalmente risultato simile al profilo di sicurezza dei pazienti che non hanno assunto questi agenti. Di conseguenza, non è necessario alcun aggiustamento della dose.

La somministrazione concomitante di raltegravir con antiacidi contenenti cationi metallici bivalenti può ridurre l'assorbimento di raltegravir per chelazione, causando una diminuzione dei livelli plasmatici di raltegravir. L'assunzione di un antiacido contenente alluminio e magnesio entro 6 ore dalla somministrazione di raltegravir ha diminuito in modo significativo i livelli plasmatici di raltegravir. Pertanto, la somministrazione concomitante di raltegravir con antiacidi contenenti alluminio e/o magnesio non è raccomandata. La somministrazione concomitante di raltegravir con un antiacido contenente carbonato di calcio ha ridotto i livelli plasmatici di raltegravir; tuttavia, questa interazione non è considerata clinicamente significativa. Pertanto, quando raltegravir è somministrato in concomitanza ad antiacidi contenenti carbonato di calcio non è necessario alcun aggiustamento della dose.

La somministrazione concomitante di raltegravir con altri agenti che aumentano il pH gastrico (ad es. omeprazolo e famotidina) può aumentare il tasso di assorbimento di raltegravir e dar luogo ad un aumento dei livelli plasmatici di raltegravir (vedere Tabella 1). Negli studi di fase III i profili di sicurezza nel sottogruppo di pazienti che assumevano inibitori della pompa protonica o H2 antagonisti erano paragonabili a quelli che non stavano assumendo questi antiacidi. Pertanto, non è richiesto alcun aggiustamento della dose con l'uso di inibitori della pompa protonica o H2 antagonisti.

Tutti gli studi di interazione sono stati effettuati negli adulti.

**Tabella 1**  
**Dati di interazioni farmacocinetiche**

<b>Medicinali per area terapeutica</b>	<b>Interazioni</b> (meccanismo, se noto)	<b>Raccomandazioni nel caso di somministrazione concomitante</b>
<b>ANTIRETROVIRALI</b>		
<i>Inibitori della proteasi (IP)</i>		
<b>atazanavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↑ 77 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 24 %  (inibizione dell'UGT1A1)	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir.
<b>tipranavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 55 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (induzione dell'UGT1A1)	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir.
<i>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</i>		
<b>efavirenz</b> (raltegravir 400 mg dose singola)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 21 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (induzione dell'UGT1A1)	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir.
<b>etravirina</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 34 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (induzione dell'UGT1A1)  etravirina AUC ↑ 10 % etravirina C <sub>12 h</sub> ↑ 17 % etravirina C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir o etravirina.
<i>Inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/nucleotidici</i>		
<b>tenofovir disoproxil fumarato</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↑ 49 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↑ 3 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (meccanismo d'interazione sconosciuto)  tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C <sub>24 h</sub> ↓ 13 % tenofovir C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir o di tenofovir disoproxil fumarato.
<i>Inibitori del CCR5</i>		
<b>maraviroc</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 28 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 33 %  (meccanismo d'interazione sconosciuto)  maraviroc AUC ↓ 14 % maraviroc C <sub>12 h</sub> ↓ 10 % maraviroc C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir o maraviroc.

<b>Medicinali per area terapeutica</b>	<b>Interazioni</b> (meccanismo, se noto)	<b>Raccomandazioni nel caso di somministrazione concomitante</b>
<b>ANTIVIRALI HCV</b>		
<i>Inibitori della proteasi NS3/4A (IP)</i>		
<b>boceprevir</b> (raltegravir 400 mg dose singola)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 25 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (meccanismo d'interazione sconosciuto)	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir o boceprevir.
<b>ANTIMICROBICI</b>		
<i>Antimicobatterici</i>		
<b>rifampicina</b> (raltegravir 400 mg dose singola)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 61 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (induzione dell'UGT1A1)	Rifampicina riduce i livelli plasmatici di raltegravir. Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante con rifampicina, può essere preso in considerazione il raddoppio della dose di raltegravir (vedere paragrafo 4.4).
<b>SEDATIVI</b>		
<b>midazolam</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir o di midazolam.  Questi risultati indicano che raltegravir non è un induttore o un inibitore del CYP3A4; è pertanto atteso che raltegravir non interferisca con la farmacocinetica dei medicinali substrati del CYP3A4.
<b>ANTIACIDI CONTENENTI CATIONI METALLICI</b>		
<b>antiacido contenente idrossido di alluminio e di magnesio</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 63 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 44 %  <u>2 ore prima di raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 56 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 51 %  <u>2 ore dopo raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 57 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 24 %  <u>6 ore prima di raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 50 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  <u>6 ore dopo raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 49 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  (chelazione di cationi metallici)	Antiacidi contenenti alluminio e magnesio riducono i livelli plasmatici di raltegravir. Non è raccomandata la somministrazione concomitante di raltegravir con antiacidi contenenti alluminio e/o magnesio.



<b>Medicinali per area terapeutica</b>	<b>Interazioni</b> (meccanismo, se noto)	<b>Raccomandazioni nel caso di somministrazione concomitante</b>
<b>antiacido contenente carbonato di calcio</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↓ 32 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 52 %  (chelazione di cationi metallici)	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir.
<b>Altri CATIONI METALLICI</b>		
<b>Sali di ferro</b>	Atteso: raltegravir AUC ↓  (chelazione di cationi metallici)	Si prevede che, somministrati contemporaneamente, i sali di ferro riducano i livelli plasmatici di raltegravir; l'assunzione di sali di ferro almeno due ore dopo la somministrazione di raltegravir può consentire di limitare questo effetto.
<b>H2 ANTAGONISTI E INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA</b>		
<b>omeprazolo</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↑ 24 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 51 %  (aumentata solubilità)	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir.
<b>famotidina</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↑ 6 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 60 %  (aumentata solubilità)	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir.
<b>CONTRACCETTIVI ORMONALI</b>		
<b>etinilestradiolo norelgestromin</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	Etinilestradiolo AUC ↓ 2 % Etinilestradiolo C <sub>max</sub> ↑ 6 % Norelgestromin AUC ↑ 14 % Norelgestromin C <sub>max</sub> ↑ 29 %	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir o dei contraccettivi ormonali (a base di estrogeni e/o progesterone).
<b>ANALGESICI OPIOIDI</b>		
<b>metadone</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	metadone AUC ↔ metadone C <sub>max</sub> ↔	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir o di metadone.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Un ampio numero di dati in donne in gravidanza con esposizione a raltegravir 400 mg due volte al giorno durante il primo trimestre (più di 1.000 potenziali gravidanze esposte) non indica una tossicità malformativa. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Un moderato numero di dati in donne in gravidanza con esposizione a raltegravir 400 mg due volte al giorno durante il secondo e/o terzo trimestre (tra 300 e 1.000 potenziali gravidanze esposte) non indica un aumento del rischio di tossicità fetale/neonatale.

Raltegravir 400 mg due volte al giorno può essere usato durante la gravidanza, se clinicamente necessario.

##### *Registro delle gravidanze con antiretrovirali*

Al fine di monitorare gli esiti materno-fetali delle pazienti che inavvertitamente sono state trattate con raltegravir in corso di gravidanza, è stato istituito un registro delle gravidanze delle pazienti in terapia con antiretrovirali. I medici sono invitati a registrare le pazienti in questo registro.

Come regola generale, quando si decide di usare agenti antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV in donne in gravidanza e di conseguenza per ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'HIV al neonato, si devono prendere in considerazione i dati relativi agli animali nonché l'esperienza clinica in donne in gravidanza al fine di caratterizzare la sicurezza per il feto.

#### Allattamento

Raltegravir/metaboliti sono escreti nel latte materno in quantità tali per cui effetti su neonati/lattanti sono probabili. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili negli animali hanno mostrato l'escrezione di raltegravir/metaboliti nel latte (per maggiori dettagli vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

#### Fertilità

Non è stato visto alcun effetto sulla fertilità in ratti maschi e femmine a dosi fino a 600 mg/kg/die che hanno dato luogo ad una esposizione 3 volte superiore all'esposizione che si ha con la dose raccomandata nell'uomo.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Durante il trattamento con regimi terapeutici comprendenti raltegravir, in alcuni pazienti è stato riportato capogiro. Il capogiro può alterare la capacità di alcuni pazienti di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici randomizzati raltegravir 400 mg due volte al giorno è stato somministrato in associazione a regimi di trattamento di base fissa o ottimizzata in adulti naïve al trattamento (N=547) e con esperienza di trattamento (N=462) per un massimo di 96 settimane. Altri 531 adulti naïve al trattamento hanno ricevuto raltegravir 1.200 mg una volta al giorno con emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato per un massimo di 96 settimane. Vedere paragrafo 5.1.

Le reazioni avverse riportate più frequentemente durante il trattamento sono state cefalea, nausea e dolore addominale. Le reazioni avverse gravi più frequentemente riportate sono state la sindrome da immunoricostruzione ed eruzione cutanea. I tassi d'interruzione della terapia con raltegravir negli studi clinici a causa di reazioni avverse sono stati pari al 5 % o inferiori.

La rabdomiolisi è stata una reazione avversa grave non comune segnalata nel corso dell'utilizzo post-marketing di raltegravir 400 mg due volte al giorno.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse considerate dai ricercatori essere in correlazione causale con raltegravir (da solo o in associazione con altra ART), così come le reazioni avverse emerse nell'esperienza post-marketing, sono di seguito elencate per classificazione per sistemi ed organi. Le frequenze sono definite come comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse Raltegravir (da solo o in associazione con altra ART)</b>
Infezioni ed infestazioni	Non comune	herpes genitale, follicolite, gastroenterite, herpes simplex, infezione da herpes virus, herpes zoster, influenza, ascesso linfonodale, mollusco contagioso, nasofaringite, infezione del tratto respiratorio superiore
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non comune	papilloma cutaneo
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	anemia, anemia sideropenica, dolore linfonodale, linfadenopatia, neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	sindrome da immunoricostruzione, ipersensibilità iatrogena, ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	diminuzione dell'appetito
	Non comune	cachessia, diabete mellito, dislipidemia, ipercolesterolemia, iperglicemia, iperlipidemia, iperfagia, aumento dell'appetito, polidipsia, disturbo del grasso corporeo
Disturbi psichiatrici	Comune	sogni anomali, insonnia, incubi, comportamento anormale, depressione
	Non comune	disturbo mentale, tentativo di suicidio, ansia, stato confusionale, umore depresso, depressione maggiore, insonnia mediana, umore alterato, attacco di panico, disturbi del sonno ideazione suicidaria, comportamento suicidario (particolarmente in pazienti con una storia preesistente di malattia psichiatrica)
Patologie del sistema nervoso	Comune	capogiro, cefalea, iperattività psicomotoria
	Non comune	amnesia, sindrome del tunnel carpale, disturbo cognitivo, disturbo dell'attenzione, capogiro posturale, disgeusia, ipersonnia, ipoestesia, letargia, alterazione della memoria, emicrania, neuropatia periferica, parestesia, sonnolenza, cefalea da tensione, tremore, scarsa qualità del sonno
Patologie dell'occhio	Non comune	alterazione visiva
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	vertigini
	Non comune	tinnito
Patologie cardiache	Non comune	palpitazioni, bradicardia sinusale, extrasistoli ventricolari
Patologie vascolari	Non comune	vampata di calore, ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	disfonia, epistassi, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	Comune	distensione addominale, dolore addominale, diarrea, flatulenza, nausea, vomito, dispepsia

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse Raltegravir (da solo o in associazione con altra ART)</b>
	Non comune	gastrite, fastidio a livello dell'addome, dolore nella parte superiore dell'addome, dolorabilità addominale, fastidio a livello anorettale, costipazione, bocca secca, fastidio a livello epigastrico, duodenite erosiva, eruttazione, malattia da reflusso gastroesofageo, gengivite, glossite, odinofagia, pancreatite acuta, ulcera peptica, emorragia rettale
Patologie epatobiliari	Non comune	epatite, steatosi epatica, epatite alcolica, insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	eruzione cutanea
	Non comune	acne, alopecia, dermatite acneiforme, cute secca, eritema, atrofia dei tessuti del viso, iperidrosi, lipoatrofia, lipodistrofia acquisita, lipoipertrofia, sudorazioni notturne, prurigo, prurito, prurito generalizzato, <i>rash</i> maculare, <i>rash</i> maculopapulare, <i>rash</i> pruriginoso, lesione cutanea, orticaria, xeroderma, sindrome di Stevens Johnson, eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	artralgia, artrite, dolore dorsale, dolore al fianco, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore al collo, osteopenia, dolore alle estremità, tendinite, rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	Non comune	insufficienza renale, nefrite, nefrolitiasi, nicturia, cisti renale, compromissione renale, nefrite tubulointerstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	disfunzione erettile, ginecomastia, sintomi della menopausa
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	astenia, affaticamento, piresia
	Non comune	fastidio a livello del torace, brividi, edema facciale, aumento del tessuto adiposo, sensazione di nervosismo, malessere, massa sottomandibolare, edema periferico, dolore
Esami diagnostici	Comune	aumento della alanina aminotransferasi, linfociti atipici, aumento della aspartato aminotransferasi, aumento dei trigliceridi ematici, aumento della lipasi, aumento della amilasi pancreatica ematica

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse Raltegravir (da solo o in associazione con altra ART)</b>
	Non comune	diminuzione della conta assoluta dei neutrofili, aumento della fosfatasi alcalina, diminuzione della albumina ematica, aumento della amilasi ematica, aumento della bilirubina ematica, aumento del colesterolo ematico, aumento della creatinina ematica, aumento della glicemia, aumento della azotemia, aumento della creatinfosfochinasi, aumento della glicemia a digiuno, presenza di glucosio nelle urine, aumento delle lipoproteine ad alta densità, aumento del Rapporto Internazionale Normalizzato, aumento delle lipoproteine a bassa densità, diminuzione del numero delle piastrine, presenza di eritrociti nelle urine, aumento della circonferenza della vita, aumento di peso, diminuzione della conta dei leucociti
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	sovradosaggio accidentale

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono stati riportati casi di cancro in pazienti con esperienza di trattamento e in pazienti naïve al trattamento che hanno iniziato raltegravir in associazione con altri agenti antiretrovirali. I tipi e le incidenze delle specifiche neoplasie sono stati quelli previsti nella popolazione con immunodeficienza severa. Il rischio di sviluppare cancro in questi studi è stato simile sia nei gruppi che ricevevano raltegravir che nei gruppi di confronto.

In pazienti trattati con raltegravir sono state osservate alterazioni di Grado 2-4 dei valori di laboratorio della creatininchinasi. Sono state riportate miopatia e rabdomiolisi. Usare con cautela in pazienti che hanno avuto miopatia o rabdomiolisi in passato o hanno qualsiasi condizione predisponente compresi altri medicinali associati con queste condizioni (vedere paragrafo 4.4).

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, patologia da HIV avanzata o esposizione a lungo termine a terapia antiretrovirale combinata (CART). La frequenza non è nota (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti affetti da HIV con grave deficienza immunitaria al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune): tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Per ognuna delle seguenti reazioni avverse cliniche si è verificato almeno un caso grave: herpes genitale, anemia, sindrome da immunoricostruzione, depressione, disturbo mentale, tentativo di suicidio, gastrite, epatite, insufficienza renale, sovradosaggio accidentale.

Negli studi clinici effettuati in pazienti con esperienza di trattamento, l'eruzione cutanea, indipendentemente dalla causalità, è stata osservata più comunemente con i regimi terapeutici contenenti raltegravir e darunavir rispetto a quelli contenenti raltegravir senza darunavir o darunavir senza raltegravir. L'eruzione cutanea considerata dallo sperimentatore farmaco-correlata si è verificata con tassi di incidenza simili. I tassi di incidenza di eruzione cutanea (da tutte le causalità) aggiustati per esposizione sono stati rispettivamente 10,9, 4,2 e 3,8 per 100 pazienti-anno (PYR); e per l'eruzione cutanea farmaco-correlata sono stati rispettivamente 2,4, 1,1 e 2,3 per 100 pazienti-

anno. Le eruzioni cutanee osservate negli studi clinici sono state di gravità da lieve a moderata e non hanno causato l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.4).

#### *Pazienti coinfezzati con virus dell'epatite B e/o dell'epatite C*

Negli studi clinici, ci sono stati 79 pazienti con coinfezione da epatite B, 84 con coinfezione da epatite C e 8 pazienti con coinfezione da epatite B e C che sono stati trattati con raltegravir in associazione con altri agenti per l'HIV-1. In generale, il profilo di sicurezza di raltegravir in pazienti con coinfezione da virus dell'epatite B e/o dell'epatite C è stato simile a quello di pazienti senza coinfezione da virus dell'epatite B e/o dell'epatite C, sebbene la frequenza di anomalie nei valori di AST e ALT sia stata relativamente più alta nel sottogruppo con coinfezione da virus dell'epatite B e/o dell'epatite C.

A 96 settimane, in pazienti con esperienza di trattamento, alterazioni di Grado 2 o maggiori dei valori di laboratorio di AST, ALT o bilirubina totale, indicative di un peggioramento di grado dal basale, si sono verificate rispettivamente nel 29 %, 34 % e 13 % dei pazienti coinfezzati trattati con raltegravir, in confronto all'11 %, 10 % e 9 % di tutti gli altri pazienti trattati con raltegravir. A 240 settimane in pazienti naïve al trattamento, alterazioni di Grado 2 o maggiori dei valori di laboratorio di AST, ALT o bilirubina totale, indicative di un peggioramento di grado dal basale, si sono verificate rispettivamente nel 22 %, 44 % e 17 % dei pazienti coinfezzati trattati con raltegravir in confronto al 13 %, 13 % e 5 % di tutti gli altri pazienti trattati con raltegravir.

#### Popolazione pediatrica

##### *Bambini e adolescenti da 2 a 18 anni di età*

Nell'IMPAACT P1066 raltegravir in associazione con altri agenti antiretrovirali è stato studiato in 126 bambini e adolescenti da 2 a 18 anni di età con infezione da HIV-1 con esperienza di trattamento antiretrovirale (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Dei 126 pazienti, 96 hanno ricevuto la dose raccomandata di raltegravir.

In questi 96 bambini e adolescenti, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse correlate al farmaco fino alla settimana 48 sono stati paragonabili a quelli osservati negli adulti.

Un paziente ha avuto iperattività psicomotoria, comportamento anormale e insonnia, reazioni avverse cliniche di Grado 3 correlate al farmaco; un paziente ha avuto una grave eruzione cutanea allergica di Grado 2 correlata al farmaco.

Un paziente ha avuto alterazioni negli esami di laboratorio correlate al farmaco, di Grado 4 dei valori di AST e di Grado 3 dei valori di ALT, che sono state considerate gravi.

##### *Lattanti e bambini da 4 settimane a meno di 2 anni di età*

Nello studio IMPAACT P1066 raltegravir in associazione con altri antiretrovirali è stato studiato anche in 26 lattanti e bambini con almeno 4 settimane di vita ed età inferiore a 2 anni con infezione da HIV-1 (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

In questi 26 lattanti e bambini, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse correlate al farmaco fino alla settimana 48 erano comparabili a quelli osservati negli adulti.

Un paziente ha avuto una grave eruzione cutanea allergica di Grado 3 correlata al farmaco, che ha portato all'interruzione del trattamento.

##### *Neonati esposti ad HIV-1*

Nello studio IMPAACT P1110 (vedere paragrafo 5.2) i lattanti eleggibili avevano almeno 37 settimane di gestazione e avevano un peso di almeno 2 kg. Sedici (16) neonati hanno ricevuto 2 dosi di Isentress nelle prime 2 settimane di vita e 26 neonati hanno ricevuto una dose giornaliera per 6 settimane; tutti sono stati seguiti per 24 settimane. Non ci sono state reazioni avverse cliniche correlate al farmaco, e si sono verificate tre reazioni avverse di laboratorio correlate al farmaco (una

neutropenia transitoria di Grado 4 in un soggetto che riceveva zidovudina per prevenire la trasmissione materno-fetale (Prevention of Mother To Child Transmission, PMTCT), e due aumenti di bilirubina (rispettivamente, di Grado 1 e Grado 2) considerate come non gravi e che non richiedono terapia specifica).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento di un sovradosaggio di raltegravir.

In caso di sovradosaggio, è ragionevole fare uso delle comuni misure di supporto, ad es. rimuovere il materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, monitorare clinicamente il paziente (incluso un tracciato ECG) e istituire terapia di supporto qualora necessario. Va tenuto presente che, per l'uso clinico, raltegravir si presenta come sale di potassio. La dializzabilità di raltegravir non è nota.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori dell'integrasi, codice ATC: J05AJ01.

#### Meccanismo d'azione

Raltegravir è un inibitore dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi attivo contro il virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1). Raltegravir inibisce l'attività catalitica dell'integrasi, un enzima codificato dell'HIV necessario per la replicazione virale. L'inibizione dell'integrasi previene l'inserimento covalente, o integrazione, del genoma dell'HIV nel genoma della cellula ospite. I genomi dell'HIV che non riescono ad integrarsi non possono indurre la produzione di nuove particelle virali infettive, pertanto l'inibizione dell'integrazione previene la propagazione dell'infezione virale.

#### Attività antivirale *in vitro*

Raltegravir a concentrazioni di  $31 \pm 20$  nM ha determinato un'inibizione del 95 % (IC<sub>95</sub>) della replicazione dell'HIV-1 (rispetto ad una coltura infettata dal virus e non trattata) in colture di cellule linfoidi T umane infettate con una linea cellulare della variante H9IIIB dell'HIV-1 adattata. Inoltre, raltegravir ha inibito la replicazione virale in colture di cellule mononucleate di sangue periferico umano attivate con mitogeni ed infettate con diversi isolati clinici primari di HIV-1 che hanno incluso isolati da 5 sottotipi non-B e isolati resistenti ad inibitori della trascrittasi inversa ed a inibitori della proteasi. In un test di ciclo singolo di infezione, raltegravir ha inibito l'infezione di 23 isolati di HIV rappresentanti 5 sottotipi non-B e 5 forme ricombinanti circolanti con una IC<sub>50</sub> variabile da 5 a 12 nM.

#### Resistenza

La maggior parte dei virus isolati da pazienti che non rispondevano a raltegravir presentava un grado elevato di resistenza a raltegravir, da riferirsi alla comparsa di due o più mutazioni nell'integrasi. La gran parte aveva una mutazione chiave a livello dell'aminoacido 155 (N155 modificato in H), dell'aminoacido 148 (Q148 modificato in H, K o R) o dell'aminoacido 143 (Y143 modificato in H, C o R), insieme con una o più mutazioni aggiuntive a carico dell'integrasi (ad es. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Le mutazioni chiave riducono la sensibilità virale a

raltegravir ed il sommarsi di altre mutazioni determina un'ulteriore riduzione della sensibilità a raltegravir. Fattori che riducevano la probabilità di sviluppare resistenza hanno compreso una più bassa carica virale al basale e l'uso di altri agenti antiretrovirali attivi. Le mutazioni che conferiscono resistenza a raltegravir in genere conferiscono anche resistenza all'inibitore dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi elvitegravir. Le mutazioni a livello dell'aminoacido 143 conferiscono una maggiore resistenza a raltegravir rispetto a elvitegravir e la mutazione E92Q conferisce maggiore resistenza a elvitegravir rispetto a raltegravir. I virus che presentano una mutazione a livello dell'aminoacido 148, insieme a una o più mutazioni che determinano resistenza a raltegravir, possono avere anche una resistenza clinicamente significativa a dolutegravir.

### Esperienza clinica

L'evidenza dell'efficacia di raltegravir si basava sull'analisi dei dati di due studi clinici di 96 settimane, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2, Protocolli 018 e 019) in pazienti adulti con infezione da HIV-1 con esperienza di trattamento antiretrovirale e sull'analisi dei dati di uno studio di 240 settimane, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo (STARTMRK, Protocollo 021) in pazienti adulti con infezione da HIV-1 naïve al trattamento antiretrovirale.

### Efficacia

#### *Pazienti adulti con esperienza di trattamento*

Con BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2 (studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo) sono state valutate la sicurezza e l'attività antiretrovirale di raltegravir 400 mg due volte al giorno vs placebo in associazione con una terapia di base ottimizzata (OBT), in pazienti infettati da HIV, di età superiore o uguale a 16 anni, con resistenza documentata ad almeno un medicinale di ciascuna delle 3 classi di terapie antiretrovirali (NRTI, NNRTI, PI). Prima della randomizzazione, l'OBT era stata impostata dal ricercatore sulla base dell'anamnesi dei trattamenti precedenti effettuati dal paziente, così come sui test di resistenza virale genotipica e fenotipica al basale.

I dati demografici dei pazienti (sesso, età e razza) e le caratteristiche al basale erano confrontabili fra i due gruppi che ricevevano raltegravir 400 mg due volte al giorno e placebo. I pazienti avevano una precedente esposizione ad un numero mediano di 12 trattamenti antiretrovirali per una durata mediana di 10 anni. Nell'OBT è stato usato un numero mediano di 4 ART.

#### *Risultati dell'analisi a 48 settimane e a 96 settimane*

Gli esiti durevoli (alla settimana 48 e alla settimana 96) dei pazienti trattati con la dose raccomandata di raltegravir 400 mg due volte al giorno relativi agli studi BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2 valutati globalmente sono mostrati nella Tabella 2.

**Tabella 2**  
**Risultati di efficacia alle settimane 48 e 96**

BENCHMRK 1 e 2 raggruppati	48 settimane		96 settimane	
	Raltegravir 400 mg due volte al giorno + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg due volte al giorno + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
<b>Parametro</b>				
<b>Percentuale con HIV-RNA &lt; 400 copie/mL (IC 95 %)</b>				
Tutti i pazienti <sup>†</sup>	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 copie/ mL	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 copie/mL	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Conta CD4 ≤ 50 cell/mm <sup>3</sup>	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)



BENCHMRK 1 e 2 raggruppati	48 settimane		96 settimane	
	Raltegravir 400 mg due volte al giorno + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg due volte al giorno + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
> 50 e ≤ 200 cell/mm <sup>3</sup>	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 cell/mm <sup>3</sup>	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Punteggio di sensibilità (GSS) <sup>§</sup>				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 o più	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
<b>Percentuale con HIV-RNA &lt; 50 copie/mL (IC 95 %)</b>				
Tutti i pazienti <sup>†</sup>	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 copie/mL	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 copie/mL	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Conta CD4 ≤ 50 cell/mm <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 e ≤ 200 cell/mm <sup>3</sup>	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 cell/mm <sup>3</sup>	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Punteggio di sensibilità (GSS) <sup>§</sup>				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 o più	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
<b>Variatione media cellule CD4 (IC 95 %), cell/mm<sup>3</sup></b>				
Tutti i pazienti <sup>†</sup>	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 copie/mL	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 copie/mL	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Conta CD4 ≤ 50 cell/mm <sup>3</sup>	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 e ≤ 200 cell/mm <sup>3</sup>	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 cell/mm <sup>3</sup>	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Punteggio di sensibilità (GSS) <sup>§</sup>				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 o più	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

<sup>†</sup> Non aver completato è considerato un fallimento: i pazienti che hanno sospeso prematuramente il trattamento sono stati di conseguenza registrati come fallimento. Viene riportata la percentuale di pazienti che hanno risposto alla terapia con intervallo di confidenza del 95 %.

<sup>‡</sup> Nell'analisi per fattori prognostici, in caso di fallimento virologico è stato applicato l'approccio *carry-forward* per le percentuali < 400 e 50 copie/mL. Per le variazioni medie dei CD4, in caso di fallimento virologico è stato applicato l'approccio *baseline-carry-forward*.

<sup>§</sup> Il punteggio di sensibilità genotipica (GSS) è stato definito come il totale delle ART per os presenti nella terapia di base ottimizzata (OBT) al quale l'isolato virale del paziente aveva mostrato sensibilità genotipica sulla base del test di resistenza genotipica. L'uso di enfuvirtide nell'ambito della OBT in pazienti naïve per l'enfuvirtide è stato contato come un medicinale attivo della OBT. Allo stesso modo, l'uso del darunavir nell'ambito della OBT in pazienti naïve per il darunavir è stato contato come un medicinale attivo della OBT.

Raltegravir ha ottenuto risposte virologiche (utilizzando l'approccio Non Completato=Fallimento) di HIV RNA < 50 copie/mL nel 61,7 % dei pazienti alla settimana 16, e nel 62,1 % alla settimana 48 e nel 57,0 % alla settimana 96. Alcuni pazienti hanno avuto un rimbalzo virologico tra la settimana 16 e la settimana 96. Fattori associati con il fallimento terapeutico includono alta carica virale al basale e OBT che non comprendeva almeno un potente agente farmacologico attivo.

#### Switch a raltegravir

Gli studi SWITCHMRK 1 e 2 (Protocolli 032 e 033) hanno valutato pazienti con infezione da HIV che ricevevano terapia soppressiva (HIV RNA < 50 copie/mL allo screening; regime stabile > 3 mesi) con lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 compresse due volte al giorno più almeno 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa e randomizzati 1:1 per continuare con

lopinavir (+) ritonavir 2 compresse due volte al giorno (n=174 e n=178, rispettivamente) o sostituire lopinavir (+) ritonavir con raltegravir 400 mg due volte al giorno (n=174 e n=176, rispettivamente). I pazienti con una storia pregressa di fallimento virologico non sono stati esclusi e il numero delle precedenti terapie antiretrovirali non è stato limitato.

Questi studi sono stati conclusi dopo l'analisi primaria di efficacia alla settimana 24 perché non hanno dimostrato la non inferiorità di raltegravir rispetto a lopinavir (+) ritonavir. In entrambi gli studi alla settimana 24, la soppressione di HIV RNA a meno di 50 copie/mL è stata mantenuta nell'84,4 % dei pazienti del gruppo trattato con raltegravir rispetto al 90,6 % dei pazienti del gruppo trattato con lopinavir (+) ritonavir (utilizzando l'approccio Non completato = Fallimento). Vedere il paragrafo 4.4 per quanto riguarda la necessità di somministrare raltegravir con altri due agenti attivi.

#### *Pazienti adulti naïve al trattamento*

STARTMRK (studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo) ha valutato il profilo di sicurezza e l'attività antiretrovirale di raltegravir 400 mg assunto due volte al giorno rispetto al trattamento con efavirenz 600 mg preso al momento di coricarsi, in combinazione con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato, in pazienti con infezione da HIV naïve al trattamento con HIV RNA > 5.000 copie/mL. La randomizzazione è stata stratificata in base ai livelli di HIV RNA ( $\leq 50.000$  copie/mL; e  $> 50.000$  copie/mL) e al test dell'epatite B o C (positivo o negativo).

Il profilo demografico dei pazienti (sesso, età e razza) e le caratteristiche al basale sono risultate confrontabili tra il gruppo trattato con raltegravir 400 mg due volte al giorno ed il gruppo trattato con efavirenz 600 mg prima di coricarsi.

#### *Risultati dell'analisi a 48 settimane e a 240 settimane*

Rispetto all'endpoint primario di efficacia, la proporzione dei pazienti che hanno raggiunto valori di HIV RNA < 50 copie/mL alla settimana 48 è stata di 241/280 (86,1 %) nel gruppo trattato con raltegravir e 230/281 (81,9 %) nel gruppo trattato con efavirenz. La differenza di trattamento (raltegravir - efavirenz) è stata del 4,2 % con associato un IC 95 % (-1,9, 10,3) che stabiliva che raltegravir è non inferiore a efavirenz (valore di p per non inferiorità < 0,001). Alla settimana 240 la differenza di trattamento (raltegravir - efavirenz) è stata del 9,5 % con associato un IC 95 % (1,7, 17,3). Gli esiti alla settimana 48 e alla settimana 240 per i pazienti trattati con la dose raccomandata di raltegravir 400 mg due volte al giorno derivanti dallo STARTMRK sono riassunti nella Tabella 3.

**Tabella 3**  
**Risultati di efficacia alle settimane 48 e 240**

Studio STARTMRK	48 settimane		240 settimane	
	Raltegravir 400 mg due volte al giorno (N = 281)	Efavirenz 600 mg al momento di coricarsi (N = 282)	Raltegravir 400 mg due volte al giorno (N = 281)	Efavirenz 600 mg al momento di coricarsi (N = 282)
<b>Percentuale con HIV-RNA &lt; 50 copie/mL (IC 95 %)</b>				
Tutti i pazienti <sup>†</sup>	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 copie/mL	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
$\leq 100.000$ copie/mL	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Conta CD4 $\leq 50$ cellule/mm <sup>3</sup>	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 e	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
$\leq 200$ cellule/mm <sup>3</sup>				
> 200 cellule/mm <sup>3</sup>	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Sottotipo virale Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Clade non B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)

Studio STARTMRK Parametro	48 settimane		240 settimane	
	Raltegravir 400 mg due volte al giorno (N = 281)	Efavirenz 600 mg al momento di coricarsi (N = 282)	Raltegravir 400 mg due volte al giorno (N = 281)	Efavirenz 600 mg al momento di coricarsi (N = 282)
<b>Variatione media cellule CD4 (IC 95 %), cellule/mm<sup>3</sup></b>				
Tutti i pazienti <sup>†</sup>	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 copie/mL	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 copie/mL	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Conta CD4 ≤ 50 cellule/mm <sup>3</sup>	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 e	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
≤ 200 cellule/mm <sup>3</sup>				
> 200 cellule/mm <sup>3</sup>	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Sottotipo virale Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Clade non B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

<sup>†</sup> Non aver completato è considerato un fallimento: i pazienti che hanno interrotto prematuramente il trattamento sono stati considerati di conseguenza come fallimento. Viene riportata la percentuale di pazienti che hanno risposto alla terapia con un intervallo di confidenza del 95 %.

<sup>‡</sup> Nell'analisi per fattori prognostici, nei casi di fallimento virologico è stato applicato l'approccio *carry-forward* per le percentuali < 50 e 400 copie/mL. Per le variazioni medie dei CD4, nei casi di fallimento virologico è stato applicato l'approccio *baseline-carry-forward*.

Note: l'analisi è basata su tutti i dati disponibili.

Raltegravir ed efavirenz sono stati somministrati con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato.

### Popolazione pediatrica

#### *Bambini e adolescenti da 2 a 18 anni di età*

IMPAACT P1066 è uno studio di fase I/II in aperto multicentrico per valutare il profilo farmacocinetico, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di raltegravir in bambini con infezione da HIV. In questo studio sono stati arruolati 126 bambini e adolescenti da 2 a 18 anni di età con esperienza di trattamento. I pazienti sono stati stratificati per età, arruolando prima gli adolescenti e poi successivamente i bambini più piccoli. I pazienti hanno ricevuto la formulazione in compresse da 400 mg (da 6 a 18 anni di età) o la formulazione in compresse masticabili (da 2 a meno di 12 anni di età). Raltegravir è stato somministrato con un regime terapeutico di base ottimizzato.

La fase iniziale di *dose finding* comprendeva una valutazione farmacocinetica intensiva. La selezione della dose era basata sul raggiungimento di un'esposizione plasmatica a raltegravir e una concentrazione di valle simili a quelle viste negli adulti, e un accettabile profilo di sicurezza nel breve termine. Dopo la selezione della dose, ulteriori pazienti sono stati arruolati per una valutazione a lungo termine di sicurezza, tollerabilità ed efficacia. Dei 126 pazienti, 96 hanno ricevuto la dose raccomandata di raltegravir (vedere paragrafo 4.2).

**Tabella 4**  
**Caratteristiche al basale e risultati di efficacia alle settimane 24 e 48 dallo studio**  
**IMPAACT P1066 (da 2 a 18 anni di età)**

Parametro	Popolazione con dose finale	
	N=96	
<b>Dati demografici</b>		
Età (anni), mediana [range]	13 [2 – 18]	
Sesso maschile	49 %	
<b>Razza</b>		
Caucasica	34 %	
Nera	59 %	
<b>Caratteristiche al basale</b>		
HIV-1 RNA plasmatico (log <sub>10</sub> copie/mL), media [range]	4,3 [2,7 - 6]	
Conta delle cellule CD4 (cellule/mm <sup>3</sup> ), mediana [range]	481 [0 – 2.361]	
Percentuale di CD4, mediana [range]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-1 RNA >100.000 copie/mL	8 %	
HIV categoria B o C secondo la classificazione CDC	59 %	
<b>Precedente uso di ART per classe</b>		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
	<b>Settimana 24</b>	<b>Settimana 48</b>
<b>Risposta</b>		
Raggiungimento di riduzione rispetto al basale $\geq 1$ log <sub>10</sub> di HIV RNA o < 400 copie/mL	72 %	79 %
Raggiungimento di HIV RNA < 50 copie/mL	54 %	57 %
Aumento medio della conta delle cellule CD4 (%) rispetto al basale	119 cellule/mm <sup>3</sup> (3,8 %)	156 cellule/mm <sup>3</sup> (4,6 %)

*Lattanti e bambini da 4 settimane a meno di 2 anni di età*

Nello studio IMPAACT P1066 sono stati arruolati anche lattanti e bambini da almeno 4 settimane di vita a meno di 2 anni di età con infezione da HIV precedentemente trattati con terapia antiretrovirale in via profilattica per prevenire la trasmissione da madre a figlio (PMTCT) e/o come terapia antiretrovirale di combinazione per il trattamento dell'infezione da HIV. Raltegravir è stato somministrato nella formulazione granulato per sospensione orale, indipendentemente dall'assunzione di cibo, in associazione con una terapia di base ottimizzata che comprendeva lopinavir più ritonavir in due terzi dei pazienti.

**Tabella 5**  
**Caratteristiche al basale e risultati di efficacia alle settimane 24 e 48 dello studio**  
**IMPAACT P1066 (da 4 settimane a meno di 2 anni di età)**

Parametro	N=26	
<b>Dati demografici</b>		
Età (settimane), mediana [range]	28 [4-100]	
Sesso maschile	65%	
<b>Razza</b>		
Caucasica	8%	
Nera	85%	
<b>Caratteristiche al basale</b>		
HIV-1 RNA plasmatico (log <sub>10</sub> copie/mL), media [range]	5,7 [3,1-7]	
Conta delle cellule CD4 (cellule/mm <sup>3</sup> ), mediana [range]	1.400 [131-3.648]	
Percentuale di CD4, mediana [range]	18,6% [3,3-39,3]	
HIV-1 RNA > 100.000 copie/mL	69%	
HIV categoria B o C secondo la classificazione CDC	23%	
<b>Precedente uso di ART per classe</b>		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
<b>Risposta</b>	<b>Settimana 24</b>	<b>Settimana 48</b>
Raggiungimento di riduzione rispetto al basale $\geq 1$ log <sub>10</sub> di HIV RNA o < 400 copie/mL	91%	85%
Raggiungimento di HIV RNA < 50 copie/mL	43%	53%
Aumento medio della conta delle cellule CD4 (%) rispetto al basale	500 cellule/mm <sup>3</sup> (7,5%)	492 cellule/mm <sup>3</sup> (7,8%)
<b>Fallimento virologico</b>	<b>Settimana 24</b>	<b>Settimana 48</b>
Non responder	0	0
Rebounder	0	4
Numero con genotipo disponibile*	0	2

\*Un paziente presentava una mutazione in posizione 155.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Raltegravir viene rapidamente assorbito, con un t<sub>max</sub> di circa 3 ore post dose, sulla base di quanto dimostrato in volontari sani, che hanno assunto a digiuno dosi orali singole di raltegravir. La AUC e la C<sub>max</sub> di raltegravir aumentano proporzionalmente alla dose nell'ambito di un range di dose da 100 mg a 1.600 mg. La C<sub>12h</sub> aumenta proporzionalmente alla dose nell'ambito di un range di dose da 100 mg a 800 mg, ed aumenta in modo leggermente meno che proporzionale rispetto alla dose nel range di dose da 100 mg a 1.600 mg. Nei pazienti la proporzionalità della dose non è stata stabilita.

Con una dose di due volte al giorno, lo stato stazionario dei parametri farmacocinetici viene raggiunto rapidamente, entro circa i primi 2 giorni di trattamento. L'AUC e la C<sub>max</sub> evidenziano poco o nessun accumulo, mentre nella C<sub>12h</sub> si evidenzia un lieve accumulo. La biodisponibilità assoluta di raltegravir non è stata stabilita.

Raltegravir può essere assunto con o senza cibo. Negli studi pilota di efficacia e sicurezza su pazienti positivi per l'HIV, raltegravir è stato somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo. La somministrazione di dosi multiple di raltegravir in seguito ad un pasto moderatamente ricco di grassi non ha alterato l'AUC in modo clinicamente significativo, con un aumento del 13 % rispetto all'assunzione a digiuno. La C<sub>12h</sub> di raltegravir è risultata più elevata del 66 % e la C<sub>max</sub> è risultata più elevata del 5 % dopo un pasto moderatamente ricco di grassi rispetto all'assunzione a digiuno. La somministrazione di raltegravir dopo un pasto ricco di grassi ha aumentato l'AUC e la C<sub>max</sub> di circa

2 volte ed ha aumentato la  $C_{12h}$  di 4,1 volte. La somministrazione di raltegravir dopo un pasto scarsamente ricco di grassi ha ridotto l'AUC e la  $C_{max}$  rispettivamente del 46 % e del 52 %; la  $C_{12h}$  è rimasta sostanzialmente immodificata. Ciò che appare è che il cibo aumenta la variabilità farmacocinetica rispetto al digiuno.

Globalmente, è stata osservata una considerevole variabilità nella farmacocinetica di raltegravir. Per la  $C_{12h}$  osservata nei BENCHMRK 1 e 2, il coefficiente di variazione (CV) per la variabilità inter-individuale è pari al 212 %, mentre il CV per la variabilità intra-individuale è pari al 122 %. Fonti di variabilità possono includere differenze nella assunzione concomitante di cibo e di medicinali.

### Distribuzione

Raltegravir si lega alle proteine plasmatiche umane per circa l'83 % in un *range* di concentrazioni da 2 a 10  $\mu$ M.

Raltegravir ha attraversato facilmente la placenta nel ratto, ma non è penetrato nel cervello in quantità rilevabili.

In due studi in pazienti con infezione da HIV-1 che ricevevano raltegravir 400 mg due volte al giorno, raltegravir era prontamente rilevato nel liquido cerebrospinale. Nel primo studio (n=18), la concentrazione mediana nel liquido cerebrospinale era il 5,8 % (*range* da 1 a 53,5 %) della corrispondente concentrazione plasmatica. Nel secondo studio (n=16), la concentrazione mediana nel liquido cerebrospinale era il 3 % (*range* da 1 a 61 %) della corrispondente concentrazione plasmatica. Queste proporzioni mediane sono approssimativamente da 3 a 6 volte inferiori rispetto alla frazione libera di raltegravir nel plasma.

### Biotrasformazione ed escrezione

L'emivita terminale apparente di raltegravir è di circa 9 ore con una più breve fase  $\alpha$  dell'emivita (circa 1 ora) che vale per la maggior parte dell'AUC. In seguito alla somministrazione di una dose orale di raltegravir radiomarcato, circa il 51 % ed il 32 % della dose è stato escreto rispettivamente nelle feci e nelle urine. Nelle feci era presente solo raltegravir, la maggior parte del quale è probabilmente derivata dall'idrolisi di raltegravir-glucuronide escreto nella bile, come osservato negli studi preclinici. Due componenti, identificati come raltegravir e raltegravir-glucuronide, sono stati rilevati nelle urine in una quantità di circa il 9 % ed il 23 % rispettivamente della dose. La principale entità circolante è stata il raltegravir ed ha rappresentato circa il 70 % della radioattività totale; la rimanente radioattività rilevata nel plasma era rappresentata da raltegravir-glucuronide. Studi con l'uso di isoforme selettive di inibitori chimici e UDP-glucuronosiltransferasi (UGT) espresse da cDNA mostrano che l'UGT1A1 è l'enzima principale responsabile per la formazione di raltegravir-glucuronide. Ciò indica che il meccanismo principale della clearance di raltegravir nell'uomo è la glucuronidazione mediata da UGT1A1.

### *Polimorfismo della UGT1A1*

In un confronto di 30 soggetti con genotipo \*28/\*28 vs 27 soggetti con genotipo del tipo selvatico, il rapporto delle medie geometriche (IC 90 %) dell'AUC è stato 1,41 (0,96-2,09) ed il rapporto delle medie geometriche della  $C_{12h}$  è stato 1,91 (1,43-2,55). Un aggiustamento della dose non è considerato necessario in soggetti con attività UGT1A1 dovuta a polimorfismo genetico.

### Popolazioni speciali

#### *Popolazione pediatrica*

In base ad uno studio di confronto sulle formulazioni effettuato su adulti volontari sani, la compressa masticabile e il granulato per sospensione orale hanno una biodisponibilità orale più alta rispetto alla compressa da 400 mg. In questo studio, la somministrazione della compressa masticabile con un pasto ricco di grassi ha portato a una riduzione media del 6 % dell'AUC, una riduzione del 62 % della  $C_{max}$  e un aumento del 188 % della  $C_{12h}$  rispetto alla somministrazione a digiuno. La somministrazione della compressa masticabile con un pasto ricco di grassi non influenza la farmacocinetica di

raltegravir in modo clinicamente significativo e la compressa masticabile può essere somministrata indipendentemente dall'assunzione di cibo. L'effetto del cibo sulla formulazione in granulato per sospensione orale non è stato studiato.

La Tabella 6 mostra i parametri farmacocinetici relativi alla compressa da 400 mg, alla compressa masticabile e al granulato per sospensione orale in base al peso corporeo.

**Tabella 6**  
**IMPAACT P1066 parametri farmacocinetici di raltegravir seguito alla somministrazione delle dosi riportate nel paragrafo 4.2 (esclusi i neonati)**

Peso corporeo	Formulazione	Dose	N*	Media geometrica (%CV†) AUC <sub>0-12 h</sub> (μM•h)	Media geometrica (%CV†) C <sub>12 h</sub> (nM)
≥ 25 kg	compressa rivestita con film	400 mg due volte al giorno	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	compressa masticabile	dose basata sul peso, vedere le tabelle di dosaggio per la compressa masticabile	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
da 11 kg a meno di 25 kg	compressa masticabile	dose basata sul peso, vedere le tabelle di dosaggio per la compressa masticabile	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
da 3 kg a meno di 20 kg	sospensione orale	dose basata sul peso, vedere la tabella di dosaggio per il granulato per sospensione orale	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

\*Numero di pazienti con risultati di farmacocinetica (PK) intensiva alla dose finale raccomandata.  
†Coefficiente geometrico di variazione.

#### Anziani

Non è stato rilevato un effetto clinicamente significativo dell'età sulla farmacocinetica di raltegravir in soggetti sani e in pazienti con infezione da HIV-1, nell'ambito del *range* di età studiato (19 – 84 anni, con un numero limitato di individui di età superiore ai 65 anni).

#### Sesso, razza e BMI

Negli adulti non sono state rilevate differenze farmacocinetiche clinicamente importanti attribuibili a sesso, razza o indice di massa corporea (BMI).

#### Compromissione renale

La clearance renale del medicinale non modificato rappresenta una piccola parte della via di eliminazione. Negli adulti non sono state evidenziate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica tra pazienti con insufficienza renale grave e soggetti sani (vedere paragrafo 4.2). Poiché non è noto in che misura raltegravir possa essere dializzato, la somministrazione deve essere evitata prima di una sessione di dialisi.

#### Compromissione epatica

Raltegravir viene eliminato nel fegato, principalmente tramite glucuronidazione. Negli adulti non sono state evidenziate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica tra pazienti con una insufficienza epatica moderata e soggetti sani. L'effetto di una insufficienza epatica grave sulla farmacocinetica di raltegravir non è stato studiato (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicologia non clinici, inclusi studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità embriofetale e tossicità giovanile con raltegravir sono stati eseguiti su topi, ratti, cani e conigli. Effetti a livelli di esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto ai livelli di esposizione clinica non indicano un particolare rischio per l'uomo.

#### Mutagenicità

Nessuna evidenza di mutagenicità e genotossicità è stata osservata nei test (Ames) di mutagenesi microbica *in vitro*, nei test di eluizione alcalina *in vitro* per la rottura del DNA, e negli studi di aberrazione cromosomiale *in vitro* e *in vivo*.

#### Carcinogenicità

Uno studio di carcinogenicità su raltegravir nei topi non ha mostrato alcun potenziale carcinogenico. Ai più alti livelli di dose, 400 mg/kg/die nelle femmine e 250 mg/kg/die nei maschi, l'esposizione sistemica è stata simile a quella della dose clinica di 400 mg due volte al giorno. Nei ratti sono stati identificati tumori (carcinoma a cellule squamose) del naso/nasofaringe con dosi di 300 e 600 mg/kg/die nelle femmine e 300 mg/kg/die nei maschi. Queste neoplasie potrebbero essere dovute al deposito e/o all'aspirazione del medicinale a livello della mucosa del naso/nasofaringe durante la somministrazione della dose mediante sonda gastrica e successiva irritazione e infiammazione cronica; è probabile che esse abbiano una modesta rilevanza nell'uso clinico. L'esposizione sistemica al NOAEL è stata simile a quella della dose clinica di 400 mg due volte al giorno. Sono risultati negativi studi standard di genotossicità per la valutazione di mutagenicità e clastogenicità.

#### Tossicità embriofetale

In studi di tossicità embriofetale su ratti e conigli, raltegravir non è risultato teratogeno. Un lieve aumento di coste soprannumerarie, una variante del normale processo di sviluppo, è stato osservato nei feti di ratto di madri con esposizioni a raltegravir di circa 4,4 volte l'esposizione dell'uomo alla dose raccomandata nell'uomo (RHD), calcolata sulla base di un  $AUC_{0-24\text{ h}}$ . Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo ad esposizioni di 3,4 volte l'esposizione nell'uomo alla RHD. Dati simili non sono stati osservati nei conigli.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Interno della compressa

- Cellulosa microcristallina
- Lattosio monoidrato
- Calcio fosfato dibasico anidro
- Ipromellosa 2208
- Polossamero 407
- Sodio stearil fumarato
- Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa

- Alcool polivinilico
- Titanio diossido
- Polietilenglicole 3350
- Talco



- Ferro ossido rosso
- Ferro ossido nero

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

30 mesi

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Tenere il flacone ben chiuso, con l'essiccante per proteggere il medicinale dall'umidità.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene a prova di bambino, sigillo a induzione ed essiccante in gel di silice.

Sono disponibili due confezioni: 1 flacone da 60 compresse e una confezione multipla contenente 180 (3 flaconi da 60) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 dicembre 2007  
Data del rinnovo più recente: 14 maggio 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ISENTRESS 600 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 mg di raltegravir (come potassico).

### Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa da 600 mg contiene 5,72 mg di lattosio (come monidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa gialla, ovale, di dimensioni 19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm, con impresso il logo aziendale MSD e "242" su un lato e liscia sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ISENTRESS 600 mg compresse rivestite con film è indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) in adulti e pazienti pediatrici con un peso di almeno 40 kg (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 5.1 e 5.2).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

#### Posologia

ISENTRESS deve essere usato in associazione con altre terapie antiretrovirali (ART) attive (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

#### *Adulti e popolazione pediatrica*

Negli adulti e nei pazienti pediatrici (con un peso di almeno 40 kg) la dose raccomandata è 1.200 mg (due compresse da 600 mg) una volta al giorno per i pazienti naïve al trattamento o per i pazienti con soppressione virologica dopo un regime di trattamento iniziale con ISENTRESS 400 mg due volte al giorno.

Ulteriori formulazioni e dosaggi disponibili:

ISENTRESS è disponibile anche in compressa da 400 mg da utilizzare due volte al giorno in adulti o bambini e in adolescenti che pesino almeno 25 kg con infezione da HIV. Non si deve usare la compressa da 400 mg per il regime di trattamento alla dose di 1.200 mg una volta al giorno (fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto della formulazione da 400 mg).

ISENTRESS è disponibile anche in una formulazione in compressa masticabile e in una formulazione in granulato per sospensione orale. Per maggiori informazioni sul dosaggio fare riferimento ai Riassunti delle caratteristiche del prodotto per le formulazioni in compressa masticabile e in granulato per sospensione orale.

La sicurezza e l'efficacia di raltegravir nei neonati pretermine (< 37 settimane di gestazione) e nei neonati sottopeso (< 2.000 g) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili in questa popolazione e non possono essere fatte raccomandazioni riguardo il dosaggio.

La dose massima della compressa masticabile è di 300 mg due volte al giorno. Poiché le formulazioni hanno profili farmacocinetici diversi, la compressa da 400 mg o la compressa da 600 mg non devono essere sostituite con le compresse masticabili né con il granulato per sospensione orale (vedere paragrafo 5.2). Le compresse masticabili e il granulato per sospensione orale non sono stati studiati in adolescenti (dai 12 ai 18 anni) o in adulti con infezione da HIV.

#### *Anziani*

Ci sono informazioni limitate sull'uso di raltegravir negli anziani (vedere paragrafo 5.2). Di conseguenza, ISENTRESS deve essere usato con cautela in questa popolazione.

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose. La sicurezza e l'efficacia di raltegravir non sono state stabilite nei pazienti con gravi disturbi epatici di base. Di conseguenza, ISENTRESS deve essere usato con cautela in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

La formulazione di ISENTRESS 600 mg compresse rivestite con film non deve essere usata in bambini di peso inferiore a 40 kg.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

ISENTRESS 600 mg compresse può essere somministrato con o senza cibo come dose da 1.200 mg una volta al giorno.

Le compresse non devono essere masticate, frantumate o divise a causa dei cambiamenti previsti nel profilo farmacocinetico.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Generali

I pazienti devono essere informati che l'attuale terapia antiretrovirale non è curativa dell'HIV e non è stato provato che prevenga la trasmissione dell'HIV ad altri individui attraverso il sangue.

Raltegravir ha una barriera genetica alla resistenza relativamente bassa. Pertanto, quando possibile, raltegravir deve essere somministrato con altri due medicinali antiretrovirali attivi per minimizzare il potenziale di fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti naïve al trattamento, i dati degli studi clinici sull'uso di raltegravir si limitano all'uso in combinazione con due inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI) (emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato).

## Depressione

È stata riportata depressione, comprendente idee e comportamenti suicidari, in particolare in pazienti con un'anamnesi di depressione o malattia psichiatrica. Deve essere usata cautela in pazienti con un'anamnesi di depressione o malattia psichiatrica.

## Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di raltegravir non sono state stabilite nei pazienti con gravi disturbi epatici di base. Di conseguenza, raltegravir deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

I pazienti con un'alterata funzionalità epatica preesistente, inclusi quelli con epatite cronica, presentano una frequenza più elevata di alterazioni della funzione epatica in corso di terapia antiretrovirale di combinazione e devono essere monitorati secondo l'iter consueto. Se in tali pazienti si rileva un peggioramento dell'epatopatia, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la sospensione del trattamento.

I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con la terapia antiretrovirale di combinazione presentano un rischio più elevato di sviluppare reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali.

## Osteonecrosi

Sebbene si ritenga che l'eziologia sia multifattoriale (includendo uso di corticosteroidi, assunzione di alcol, immunosoppressione severa, indice di massa corporea più elevato), sono stati riportati casi di osteonecrosi, soprattutto in pazienti con malattia da HIV in fase avanzata e/o esposizione a lungo termine alla terapia antiretrovirale di combinazione. I pazienti devono essere avvisati di rivolgersi al medico qualora sviluppino sofferenza e dolore articolare, rigidità articolare o difficoltà motoria.

## Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche gravi, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di tale condizione sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (già nota come *Pneumocystis carinii*). Qualsiasi sintomatologia infiammatoria deve essere valutata e, se necessario, deve essere instaurato un trattamento.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

## Atazanavir

La somministrazione concomitante di raltegravir 1.200 mg una volta al giorno con atazanavir ha determinato un aumento dei livelli plasmatici di raltegravir; pertanto, la somministrazione concomitante non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

## Tipranavir/ritonavir

La somministrazione concomitante di raltegravir 1.200 mg una volta al giorno con tipranavir/ritonavir può determinare una riduzione dei livelli plasmatici di valle di raltegravir; pertanto, la somministrazione concomitante non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

### Antiacidi

La somministrazione concomitante di raltegravir 1.200 mg una volta al giorno con antiacidi contenenti carbonato di calcio e alluminio/magnesio ha determinato una riduzione dei livelli plasmatici di raltegravir; pertanto, la somministrazione concomitante non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

### Induttori potenti di enzimi che metabolizzano medicinali

L'uso di induttori potenti di enzimi che metabolizzano medicinali (ad es. rifampicina) con raltegravir 1.200 mg una volta al giorno non è stato studiato, ma può determinare una riduzione dei livelli plasmatici di raltegravir; pertanto, la somministrazione concomitante con raltegravir 1.200 mg una volta al giorno non è raccomandata.

### Miopia e rhabdomiolisi

Sono state riportate miopia e rhabdomiolisi. Usare con cautela in pazienti che hanno avuto miopia o rhabdomiolisi in passato o hanno qualsiasi condizione predisponente compresi altri medicinali associati con queste condizioni (vedere paragrafo 4.8).

### Gravi reazioni cutanee e di ipersensibilità

Reazioni cutanee gravi, potenzialmente letali e con esito fatale sono state riportate in pazienti in terapia con raltegravir, nella maggior parte dei casi in concomitanza con altri medicinali associati a queste reazioni. Queste comprendono casi di sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica. Sono state anche riportate reazioni di ipersensibilità caratterizzate da eruzione cutanea, sintomi sistemici, e talvolta, disfunzione d'organo, compresa l'insufficienza epatica. Interrompere immediatamente la terapia con raltegravir ed altri agenti sospetti qualora si sviluppino segni o sintomi di reazioni cutanee gravi o reazioni di ipersensibilità (che comprendono, ma che non sono limitate a: eruzione cutanea grave o eruzione cutanea accompagnata da febbre, malessere generale, affaticamento, dolori muscolari o articolari, vescicole, lesioni orali, congiuntivite, edema facciale, epatite, eosinofilia, angioedema). Lo stato clinico, compresa la aminotransferasi epatica, deve essere monitorato e deve essere instaurata una terapia appropriata. Il ritardo nella interruzione del trattamento con raltegravir o con altri agenti sospetti dopo la comparsa di una eruzione cutanea grave può dar luogo ad una reazione potenzialmente letale.

### Eruzione cutanea

L'eruzione cutanea si è verificata più comunemente in pazienti con esperienza di trattamento che ricevevano regimi terapeutici contenenti raltegravir e darunavir rispetto a pazienti che ricevevano raltegravir senza darunavir o darunavir senza raltegravir (vedere paragrafo 4.8).

### Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

*In vitro*, raltegravir è un inibitore debole del trasportatore di anioni organici (OAT) 1 ( $IC_{50}$  di 109  $\mu$ M) e OAT3 ( $IC_{50}$  di 18,8  $\mu$ M). Si raccomanda cautela nella co-somministrazione di raltegravir 1.200 mg una volta al giorno con substrati sensibili OAT1 e/o OAT3.

Studi *in vitro* indicano che raltegravir non è un substrato degli enzimi del citocromo P450 (CYP), non inibisce gli enzimi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A, non inibisce le UDP glucuronosiltransferasi (UGT) 1A1 e 2B7, non induce il CYP3A4 e non è un inibitore della glicoproteina P (P-gp), della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP), dei polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATP) 1B1, OATP1B3, dei trasportatori di cationi organici (OCT)1 e OCT2 o delle proteine di estrusione multifarmaco e di tossine (MATE) 1 e MATE2-K. Sulla base di questi dati, non è previsto che raltegravir alteri la farmacocinetica di medicinali che sono substrati di questi enzimi o dei trasportatori.

Sulla base di studi *in vitro* e *in vivo*, raltegravir viene eliminato principalmente attraverso la via metabolica della glucuronidazione mediata dalla UGT1A1.

È stata osservata una considerevole variabilità inter- e intra-individuale della farmacocinetica di raltegravir.

##### Effetto di raltegravir sulla farmacocinetica di altri medicinali

In studi d'interazione farmacologica utilizzando raltegravir 400 mg due volte al giorno, raltegravir non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di etravirina, maraviroc, tenofovir disoproxil fumarato, contraccettivi ormonali, metadone, midazolam o boceprevir. È possibile estendere questi risultati a raltegravir 1.200 mg una volta al giorno e non è necessario alcun aggiustamento della dose per questi agenti.

In alcuni studi, la somministrazione concomitante di raltegravir 400 mg compresse con darunavir ha dato luogo a una diminuzione modesta, ma non clinicamente significativa, delle concentrazioni plasmatiche di darunavir. In base all'entità dell'effetto osservato con raltegravir 400 mg compresse due volte al giorno, è probabile che l'effetto atteso per raltegravir 1.200 mg una volta al giorno sulle concentrazioni plasmatiche di darunavir non sia clinicamente significativo.

##### Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di raltegravir

###### *Induttori di enzimi che metabolizzano medicinali*

L'impatto di induttori potenti della UGT1A1, quali la rifampicina, su raltegravir 1.200 mg una volta al giorno non è noto, ma è probabile che la somministrazione concomitante riduca i livelli di valle di raltegravir sulla base della riduzione delle concentrazioni di valle osservata con raltegravir 400 mg due volte al giorno; pertanto, la somministrazione concomitante con raltegravir 1.200 mg una volta al giorno non è raccomandata. L'impatto di altri induttori potenti di enzimi che metabolizzano medicinali, quali fenitoina e fenobarbitale, sull'UGT1A1 non è noto; pertanto, la somministrazione concomitante con raltegravir 1.200 mg una volta al giorno non è raccomandata. Negli studi di interazione farmacologica, efavirenz non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di raltegravir 1.200 mg una volta al giorno; altri induttori meno potenti (ad es. efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoidi, erba di S. Giovanni, pioglitazone) possono quindi essere usati con la dose raccomandata di raltegravir.

###### *Inibitori della UGT1A1*

La somministrazione concomitante di atazanavir con raltegravir 1.200 mg una volta al giorno ha determinato un aumento significativo dei livelli plasmatici di raltegravir; pertanto, la somministrazione concomitante di raltegravir 1.200 mg una volta al giorno con atazanavir non è raccomandata.

### Antiacidi

La somministrazione concomitante di raltegravir 1.200 mg una volta al giorno con antiacidi contenenti alluminio/magnesio e carbonato di calcio può determinare una riduzione clinicamente significativa dei livelli plasmatici di valle di raltegravir. Sulla base di questi risultati, la somministrazione concomitante di antiacidi contenenti alluminio/magnesio e carbonato di calcio con raltegravir 1.200 mg una volta al giorno non è raccomandata.

### Agenti che aumentano il pH gastrico

L'analisi farmacocinetica di popolazione dello studio ONCEMRK (Protocollo 292) ha dimostrato che la somministrazione concomitante di raltegravir 1.200 mg una volta al giorno con inibitori della pompa protonica o H2 antagonisti non ha determinato modifiche statisticamente significative della farmacocinetica di raltegravir. In assenza o in presenza di questi agenti che modificano il pH gastrico sono stati ottenuti risultati di efficacia e di sicurezza comparabili. Sulla base di questi dati, gli inibitori della pompa protonica e gli H2 antagonisti possono essere somministrati in concomitanza con raltegravir 1.200 mg una volta al giorno.

### Ulteriori considerazioni

Non sono stati condotti studi per valutare le interazioni farmacologiche di ritonavir, tipranavir/ritonavir, boceprevir o etravirina con raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) una volta al giorno. Mentre l'entità delle variazioni sull'esposizione a raltegravir per la dose da 400 mg due volte al giorno determinate da ritonavir, boceprevir o etravirina è stata lieve, l'impatto di tipranavir/ritonavir è stato maggiore (GMR  $C_{di\ valle}$ =0,45, GMR AUC=0,76). La somministrazione concomitante di raltegravir 1.200 mg una volta al giorno e tipranavir/ritonavir non è raccomandata.

Studi precedenti su raltegravir 400 mg due volte al giorno hanno dimostrato che la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato (un componente di emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato) aumentava l'esposizione a raltegravir. È stato rilevato che emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato aumenta la biodisponibilità di raltegravir 1.200 mg una volta al giorno del 12%, ma con un impatto non clinicamente significativo. Pertanto, la somministrazione concomitante di emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato e raltegravir 1.200 mg una volta al giorno è consentita.

Tutti gli studi di interazione sono stati effettuati negli adulti.

Sono stati condotti studi di interazione farmacologica completa con raltegravir 400 mg due volte al giorno, mentre il numero di studi di interazione farmacologica per raltegravir 1.200 mg una volta al giorno è limitato.

Nella Tabella 1 sono mostrati tutti i dati degli studi di interazione disponibili con le raccomandazioni per la somministrazione concomitante.

**Tabella 1**  
**Dati di interazioni farmacocinetiche**

Medicinali per area terapeutica	Interazione (meccanismo, se noto)	Raccomandazioni nel caso di somministrazione concomitante
<b>ANTIRETROVIRALI</b>		
<i>Inibitori della proteasi (IP)</i>		
<b>atazanavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir $C_{12\ h}$ ↑ 77 % raltegravir $C_{max}$ ↑ 24 %  (inibizione dell'UGT1A1)	Non è necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir (400 mg due volte al giorno).
<b>atazanavir</b> (raltegravir 1.200 mg dose singola)	raltegravir AUC ↑ 67 % raltegravir $C_{24\ h}$ ↑ 26 % raltegravir $C_{max}$ ↑ 16 %  (inibizione dell'UGT1A1)	La somministrazione concomitante di raltegravir (1.200 mg una volta al giorno) non è raccomandata.

<b>Medicinali per area terapeutica</b>	<b>Interazione</b> (meccanismo, se noto)	<b>Raccomandazioni nel caso di somministrazione concomitante</b>
<b>tipranavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↓ 55 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (induzione dell'UGT1A1)	Non è necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir (400 mg due volte al giorno).
	Estrapolati dallo studio con la dose da 400 mg due volte al giorno	La somministrazione concomitante di raltegravir (1.200 mg una volta al giorno) non è raccomandata.
<i>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</i>		
<b>efavirenz</b> (raltegravir 400 mg dose singola)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↓ 21 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (induzione dell'UGT1A1)	Non è necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir (400 mg due volte al giorno e 1.200 mg una volta al giorno).
<b>efavirenz</b> (raltegravir 1.200 mg dose singola)	raltegravir AUC ↓ 14 % raltegravir C <sub>24h</sub> ↓ 6 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 9 %  (induzione dell'UGT1A1)	
<b>etravirina</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↓ 34 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (induzione dell'UGT1A1)  etravirina AUC ↑ 10 % etravirina C <sub>12h</sub> ↑ 17 % etravirina C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Non è necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir (400 mg due volte al giorno e 1.200 mg una volta al giorno) o etravirina.
<i>Inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/nucleotidici</i>		
<b>tenofovir disoproxil fumarato</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↑ 49 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↑ 3 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (meccanismo d'interazione sconosciuto)  tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C <sub>24h</sub> ↓ 13 % tenofovir C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Non è necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir (400 mg due volte al giorno e 1.200 mg una volta al giorno) o tenofovir disoproxil fumarato.
<b>emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato</b> (raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) una volta al giorno)	L'analisi PK di popolazione ha dimostrato che l'effetto di emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato sulla farmacocinetica di raltegravir è stato minimo (aumento del 12 % della biodisponibilità relativa) e non statisticamente o clinicamente significativo.  (meccanismo d'interazione sconosciuto)	



<b>Medicinali per area terapeutica</b>	<b>Interazione</b> (meccanismo, se noto)	<b>Raccomandazioni nel caso di somministrazione concomitante</b>
<i>Inibitori del CCR5</i>		
<b>maraviroc</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↓ 28 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 33 %  (meccanismo d'interazione sconosciuto)  maraviroc AUC ↓ 14 % maraviroc C <sub>12h</sub> ↓ 10 % maraviroc C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Non è necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir (400 mg due volte al giorno e 1.200 mg una volta al giorno) o maraviroc.
<b>ANTIVIRALI HCV</b>		
<i>Inibitori della proteasi NS3/4A (IP)</i>		
<b>boceprevir</b> (raltegravir 400 mg dose singola)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↓ 25 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (meccanismo d'interazione sconosciuto)	Non è necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir (400 mg due volte al giorno e 1.200 mg una volta al giorno) o boceprevir.
<b>ANTIMICROBICI</b>		
<i>Antimicobatterici</i>		
<b>rifampicina</b> (raltegravir 400 mg dose singola)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↓ 61 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (induzione dell'UGT1A1)	Rifampicina riduce i livelli plasmatici di raltegravir. Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante con rifampicina, può essere preso in considerazione il raddoppio della dose di raltegravir (400 mg due volte al giorno).
	Estrapolati dallo studio con la dose da 400 mg due volte al giorno	La somministrazione concomitante di raltegravir (1.200 mg una volta al giorno) non è raccomandata.
<b>SEDATIVI</b>		
<b>midazolam</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Non è necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir (400 mg due volte al giorno e 1.200 mg una volta al giorno) o midazolam.  Questi risultati indicano che raltegravir non è un induttore o un inibitore del CYP3A4; è pertanto atteso che raltegravir non interferisca con la farmacocinetica dei medicinali substrati del CYP3A4.

Medicinali per area terapeutica	Interazione (meccanismo, se noto)	Raccomandazioni nel caso di somministrazione concomitante
<b>ANTIACIDI CONTENENTI CATIONI METALLICI</b>		
<b>antiacido contenente idrossido di alluminio e di magnesio</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	<p>raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C<sub>12 h</sub> ↓ 63 % raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 44 %</p> <p><u>2 ore prima di raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C<sub>12 h</sub> ↓ 56 % raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 51 %</p> <p><u>2 ore dopo raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C<sub>12 h</sub> ↓ 57 % raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 24 %</p> <p><u>6 ore prima di raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C<sub>12 h</sub> ↓ 50 % raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 10 %</p> <p><u>6 ore dopo raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C<sub>12 h</sub> ↓ 49 % raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 10 %</p> <p>(chelazione di cationi metallici)</p>	Antiacidi contenenti alluminio e magnesio riducono i livelli plasmatici di raltegravir. La somministrazione concomitante di raltegravir (400 mg due volte al giorno e 1.200 mg una volta al giorno) con antiacidi contenenti alluminio e/o magnesio non è raccomandata.
<b>antiacido contenente idrossido di alluminio/magnesio</b> (raltegravir 1.200 mg dose singola)	<p><u>12 ore dopo raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 14 % raltegravir C<sub>24 h</sub> ↓ 58 % raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 14 %</p> <p>(chelazione di ioni metallici)</p>	
<b>antiacido contenente carbonato di calcio</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	<p>raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C<sub>12 h</sub> ↓ 32 % raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 52 %</p> <p>(chelazione di cationi metallici)</p>	Non è necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir (400 mg due volte al giorno).
<b>antiacido contenente carbonato di calcio</b> (raltegravir 1.200 mg dose singola)	<p>raltegravir AUC ↓ 72 % raltegravir C<sub>24 h</sub> ↓ 48 % raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 74 %</p> <p><u>12 ore dopo raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C<sub>24 h</sub> ↓ 57 % raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 2 %</p> <p>(chelazione di ioni metallici)</p>	La somministrazione concomitante di raltegravir (1.200 mg una volta al giorno) non è raccomandata.
<b>Altri CATIONI METALLICI</b>		
<b>Sali di ferro</b>	<p>Atteso: raltegravir AUC ↓</p> <p>(chelazione di cationi metallici)</p>	Si prevede che, somministrati contemporaneamente, i sali di ferro riducano i livelli plasmatici di raltegravir; l'assunzione di sali di ferro almeno due ore dopo la somministrazione di raltegravir può consentire di limitare questo effetto.

Medicinali per area terapeutica	Interazione (meccanismo, se noto)	Raccomandazioni nel caso di somministrazione concomitante
<b>H2 ANTAGONISTI E INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA</b>		
<b>omeprazolo</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↑ 24 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 51 %  (aumentata solubilità)	Non è necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir (400 mg due volte al giorno e 1.200 mg una volta al giorno).
<b>famotidina</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↑ 6 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 60 %  (aumentata solubilità)	
<b>agenti che modificano il pH gastrico:</b> inibitori della pompa protonica (ad es. omeprazolo), H2 antagonisti (ad es. famotidina, ranitidina, cimetidina)  (raltegravir 1.200 mg)	L'analisi PK di popolazione ha dimostrato che l'effetto degli agenti che modificano il pH gastrico sulla farmacocinetica di raltegravir è stato minimo (diminuzione dell'8,8 % della biodisponibilità relativa) e non statisticamente o clinicamente significativo.  (aumentata solubilità)	
<b>CONTRACCETTIVI ORMONALI</b>		
<b>etinilestradiolo</b> <b>norelgestromin</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	etinilestradiolo AUC ↓ 2 % etinilestradiolo C <sub>max</sub> ↑ 6 % norelgestromin AUC ↑ 14 % norelgestromin C <sub>max</sub> ↑ 29 %	Non è necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir (400 mg due volte al giorno e 1.200 mg una volta al giorno) o dei contraccettivi ormonali (a base di estrogeni e/o progesterone).
<b>ANALGESICI OPIOIDI</b>		
<b>metadone</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	metadone AUC ↔ metadone C <sub>max</sub> ↔	Non è necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir (400 mg due volte al giorno e 1.200 mg una volta al giorno) o metadone.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di raltegravir 1.200 mg una volta al giorno in donne in gravidanza. Un ampio numero di dati in donne in gravidanza con esposizione a raltegravir 400 mg due volte al giorno durante il primo trimestre (più di 1.000 potenziali gravidanze esposte) non indica una tossicità malformativa. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Un moderato numero di dati in donne in gravidanza con esposizione a raltegravir 400 mg due volte al giorno durante il secondo e/o terzo trimestre (tra 300 e 1.000 potenziali gravidanze esposte) non indica un aumento del rischio di tossicità fetale/neonatale.

Raltegravir 1.200 mg non è raccomandato durante la gravidanza.

##### *Registro delle gravidanze con antiretrovirali*

Al fine di monitorare gli esiti materno-fetali delle pazienti che inavvertitamente sono state trattate con raltegravir in corso di gravidanza, è stato istituito un registro delle gravidanze delle pazienti in terapia con antiretrovirali. I medici sono invitati a registrare le pazienti in questo registro.

Come regola generale, quando si decide di usare agenti antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV in donne in gravidanza e di conseguenza per ridurre il rischio di trasmissione verticale

dell'HIV al neonato, si devono prendere in considerazione i dati relativi agli animali nonché l'esperienza clinica in donne in gravidanza al fine di caratterizzare la sicurezza per il feto.

#### Allattamento

Raltegravir/metaboliti sono escreti nel latte materno in quantità tali per cui effetti su neonati/lattanti sono probabili. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili negli animali hanno mostrato l'escrezione di raltegravir/metaboliti nel latte (per maggiori dettagli vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

#### Fertilità

Non è stato visto alcun effetto sulla fertilità in ratti maschi e femmine a dosi fino a 600 mg/kg/die che hanno dato luogo ad una esposizione 3 volte superiore all'esposizione che si ha con la dose raccomandata nell'uomo.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Durante il trattamento con regimi terapeutici comprendenti raltegravir, in alcuni pazienti è stato riportato capogiro. Il capogiro può alterare la capacità di alcuni pazienti di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici randomizzati raltegravir 400 mg due volte al giorno è stato somministrato in associazione a regimi di trattamento di base fissa o ottimizzata in adulti naïve al trattamento (N=547) e con esperienza di trattamento (N=462) per un massimo di 96 settimane. Altri 531 adulti naïve al trattamento hanno ricevuto raltegravir 1.200 mg una volta al giorno con emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato per un massimo di 96 settimane. Vedere paragrafo 5.1.

Le reazioni avverse riportate più frequentemente durante il trattamento sono state cefalea, nausea e dolore addominale. Le reazioni avverse gravi più frequentemente riportate sono state la sindrome da immunoricostruzione ed eruzione cutanea. I tassi d'interruzione della terapia con raltegravir negli studi clinici a causa di reazioni avverse sono stati pari al 5 % o inferiori.

La rabdomiolisi è stata una reazione avversa grave non comune segnalata nel corso dell'utilizzo post-marketing di raltegravir 400 mg due volte al giorno.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse considerate dai ricercatori essere in correlazione causale con raltegravir (da solo o in associazione con altra ART), così come le reazioni avverse emerse nell'esperienza post-marketing, sono di seguito elencate per classificazione per sistemi ed organi. Le frequenze sono definite come comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse Raltegravir (da solo o in associazione con altra ART)</b>
Infezioni ed infestazioni	Non comune	herpes genitale, follicolite, gastroenterite, herpes simplex, infezione da herpes virus, herpes zoster, influenza, ascesso linfonodale, mollusco contagioso, nasofaringite, infezione del tratto respiratorio superiore
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non comune	papilloma cutaneo
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	anemia, anemia sideropenica, dolore linfonodale, linfadenopatia, neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	sindrome da immunoricostruzione, ipersensibilità iatrogena, ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	diminuzione dell'appetito
	Non comune	cachessia, diabete mellito, dislipidemia, ipercolesterolemia, iperglicemia, iperlipidemia, iperfagia, aumento dell'appetito, polidipsia, disturbo del grasso corporeo
Disturbi psichiatrici	Comune	sogni anomali, insonnia, incubi, comportamento anormale, depressione
	Non comune	disturbo mentale, tentativo di suicidio, ansia, stato confusionale, umore depresso, depressione maggiore, insonnia mediana, umore alterato, attacco di panico, disturbi del sonno, ideazione suicidaria, comportamento suicidario (particolarmente in pazienti con una storia preesistente di malattia psichiatrica)
Patologie del sistema nervoso	Comune	capogiro, cefalea, iperattività psicomotoria
	Non comune	amnesia, sindrome del tunnel carpale, disturbo cognitivo, disturbo dell'attenzione, capogiro posturale, disgeusia, ipersonnia, ipoestesia, letargia, alterazione della memoria, emicrania, neuropatia periferica, parestesia, sonnolenza, cefalea da tensione, tremore, scarsa qualità del sonno
Patologie dell'occhio	Non comune	alterazione visiva
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	vertigini
	Non comune	tinnito
Patologie cardiache	Non comune	palpitazioni, bradicardia sinusale, extrasistoli ventricolari
Patologie vascolari	Non comune	vampata di calore, ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	disfonia, epistassi, congestione nasale

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse Raltegravir (da solo o in associazione con altra ART)</b>
Patologie gastrointestinali	Comune	distensione addominale, dolore addominale, diarrea, flatulenza, nausea, vomito, dispepsia
	Non comune	gastrite, fastidio a livello dell'addome, dolore nella parte superiore dell'addome, dolorabilità addominale, fastidio a livello anrettale, costipazione, bocca secca, fastidio a livello epigastrico, duodenite erosiva, eruttazione, malattia da reflusso gastroesofageo, gengivite, glossite, odinofagia, pancreatite acuta, ulcera peptica, emorragia rettale
Patologie epatobiliari	Non comune	epatite, steatosi epatica, epatite alcolica, insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	eruzione cutanea
	Non comune	acne, alopecia, dermatite acneiforme, cute secca, eritema, atrofia dei tessuti del viso, iperidrosi, lipoatrofia, lipodistrofia acquisita, lipoipertrofia, sudorazioni notturne, prurigo, prurito, prurito generalizzato, rash maculare, rash maculo-papulare, rash pruriginoso, lesione cutanea, orticaria, xeroderma, sindrome di Stevens Johnson, eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	artralgia, artrite, dolore dorsale, dolore al fianco, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore al collo, osteopenia, dolore alle estremità, tendinite, rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	Non comune	insufficienza renale, nefrite, nefrolitiasi, nicturia, cisti renale, compromissione renale, nefrite tubulointerstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	disfunzione erettile, ginecomastia, sintomi della menopausa
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	astenia, affaticamento, ipertensione
	Non comune	fastidio a livello del torace, brividi, edema facciale, aumento del tessuto adiposo, sensazione di nervosismo, malessere, massa sottomandibolare, edema periferico, dolore

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse Raltegravir (da solo o in associazione con altra ART)</b>
Esami diagnostici	Comune	aumento della alanina aminotransferasi, linfociti atipici, aumento della aspartato aminotransferasi, aumento dei trigliceridi ematici, aumento della lipasi, aumento della amilasi pancreatica ematica
	Non comune	diminuzione della conta assoluta dei neutrofili, aumento della fosfatasi alcalina, diminuzione della albumina ematica, aumento della amilasi ematica, aumento della bilirubina ematica, aumento del colesterolo ematico, aumento della creatinina ematica, aumento della glicemia, aumento della azotemia, aumento della creatinfosfochinasi, aumento della glicemia a digiuno, presenza di glucosio nelle urine, aumento delle lipoproteine ad alta densità, aumento del Rapporto Internazionale Normalizzato, aumento delle lipoproteine a bassa densità, diminuzione del numero delle piastrine, presenza di eritrociti nelle urine, aumento della circonferenza della vita, aumento di peso, diminuzione della conta dei leucociti
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	sovradosaggio accidentale

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

In studi con raltegravir 400 mg due volte al giorno sono stati riportati casi di cancro in pazienti con esperienza di trattamento e in pazienti naïve al trattamento che hanno iniziato raltegravir in associazione con altri agenti antiretrovirali. I tipi e le incidenze delle specifiche neoplasie sono stati quelli previsti nella popolazione con immunodeficienza severa. Il rischio di sviluppare cancro in questi studi è stato simile nei gruppi che ricevevano raltegravir e nei gruppi di confronto.

In pazienti trattati con raltegravir sono state osservate alterazioni di Grado 2-4 dei valori di laboratorio della creatininchinasi. Sono state riportate miopatia e rbdomiolisi. Usare con cautela in pazienti che hanno avuto miopatia o rbdomiolisi in passato o hanno qualsiasi condizione predisponente compresi altri medicinali associati con queste condizioni (vedere paragrafo 4.4).

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, patologia da HIV avanzata o esposizione a lungo termine a terapia antiretrovirale combinata (CART). La frequenza non è nota (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti affetti da HIV con grave deficienza immunitaria al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune): tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Per ognuna delle seguenti reazioni avverse cliniche si è verificato almeno un caso grave: herpes genitale, anemia, sindrome da immunoricostituzione, depressione, disturbo mentale, tentativo di suicidio, gastrite, epatite, insufficienza renale, sovradosaggio accidentale.

Negli studi clinici effettuati in pazienti con esperienza di trattamento, l'eruzione cutanea, indipendentemente dalla causalità, è stata osservata più comunemente con i regimi terapeutici contenenti raltegravir e darunavir rispetto a quelli contenenti raltegravir senza darunavir o darunavir senza raltegravir. L'eruzione cutanea considerata dallo sperimentatore farmaco-correlata si è verificata con tassi di incidenza simili. I tassi di incidenza di eruzione cutanea (da tutte le causalità) aggiustati per esposizione sono stati rispettivamente 10,9, 4,2 e 3,8 per 100 pazienti-anno (PYR); e per l'eruzione cutanea farmaco-correlata sono stati rispettivamente 2,4, 1,1 e 2,3 per 100 pazienti-anno. Le eruzioni cutanee osservate negli studi clinici sono state di gravità da lieve a moderata e non hanno causato l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.4).

#### *Pazienti coinfezati con virus dell'epatite B e/o dell'epatite C*

Negli studi clinici, ci sono stati 79 pazienti con coinfezione da epatite B, 84 con coinfezione da epatite C e 8 pazienti con coinfezione da epatite B e C che sono stati trattati con raltegravir in associazione con altri agenti per l'HIV-1. In generale, il profilo di sicurezza di raltegravir in pazienti con coinfezione da virus dell'epatite B e/o dell'epatite C è stato simile a quello di pazienti senza coinfezione da virus dell'epatite B e/o dell'epatite C, sebbene la frequenza di anomalie nei valori di AST e ALT sia stata relativamente più alta nel sottogruppo con coinfezione da virus dell'epatite B e/o dell'epatite C.

A 96 settimane, in pazienti con esperienza di trattamento, alterazioni di Grado 2 o maggiori dei valori di laboratorio di AST, ALT o bilirubina totale, indicative di un peggioramento di grado dal basale, si sono verificate rispettivamente nel 29 %, 34 % e 13 % dei pazienti coinfezati trattati con raltegravir, in confronto all'11 %, 10 % e 9 % di tutti gli altri pazienti trattati con raltegravir. A 240 settimane in pazienti naïve al trattamento, alterazioni di Grado 2 o maggiori dei valori di laboratorio di AST, ALT o bilirubina totale, indicative di un peggioramento di grado dal basale, si sono verificate rispettivamente nel 22 %, 44 % e 17 % dei pazienti coinfezati trattati con raltegravir in confronto al 13 %, 13 % e 5 % di tutti gli altri pazienti trattati con raltegravir.

#### Popolazione pediatrica

La formulazione di ISENTRESS 600 mg compresse non è stata studiata nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.2).

#### *Bambini e adolescenti da 2 a 18 anni di età*

Nell'IMPAACT P1066 raltegravir due volte al giorno in associazione con altri agenti antiretrovirali è stato studiato in 126 bambini e adolescenti da 2 a 18 anni di età con infezione da HIV-1 con esperienza di trattamento antiretrovirale (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Dei 126 pazienti, 96 hanno ricevuto la dose raccomandata di raltegravir due volte al giorno.

In questi 96 bambini e adolescenti, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse correlate al farmaco fino alla settimana 48 sono stati paragonabili a quelli osservati negli adulti.

Un paziente ha avuto iperattività psicomotoria, comportamento anormale e insonnia, reazioni avverse cliniche di Grado 3 correlate al farmaco; un paziente ha avuto una grave eruzione cutanea allergica di Grado 2 correlata al farmaco.

Un paziente ha avuto alterazioni negli esami di laboratorio correlate al farmaco, di grado 4 dei valori di AST e di Grado 3 dei valori di ALT, che sono state considerate gravi.

#### *Lattanti e bambini da 4 settimane a meno di 2 anni di età*

Nello studio IMPAACT P1066 raltegravir due volte al giorno in associazione con altri antiretrovirali è stato studiato anche in 26 lattanti e bambini da almeno 4 settimane di vita a meno di 2 anni di età con infezione da HIV-1 (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).



In questi 26 lattanti e bambini, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse correlate al farmaco fino alla settimana 48 erano comparabili a quelli osservati negli adulti.

Un paziente ha avuto una grave eruzione cutanea allergica di Grado 3 correlata al farmaco, che ha portato all'interruzione del trattamento.

#### *Neonati esposti ad HIV-1*

Nello studio IMPAACT P1110 (vedere paragrafo 5.2) i lattanti eleggibili avevano almeno 37 settimane di gestazione e avevano un peso di almeno 2 kg. Sedici (16) neonati hanno ricevuto 2 dosi di Isentress nelle prime 2 settimane di vita e 26 neonati hanno ricevuto una dose giornaliera per 6 settimane; tutti sono stati seguiti per 24 settimane. Non ci sono state reazioni avverse cliniche correlate al farmaco, e si sono verificate tre reazioni avverse di laboratorio correlate al farmaco (una neutropenia transitoria di Grado 4 in un soggetto che riceveva zidovudina per prevenire la trasmissione materno-fetale (Prevention of Mother To Child Transmission, PMTCT), e due aumenti di bilirubina (rispettivamente, di Grado 1 e Grado 2) considerate come non gravi e che non richiedono terapia specifica).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento di un sovradosaggio di raltegravir.

In caso di sovradosaggio, è ragionevole fare uso delle comuni misure di supporto, ad es. rimuovere il materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, monitorare clinicamente il paziente (incluso un tracciato ECG) e istituire terapia di supporto qualora necessario. Va tenuto presente che, per l'uso clinico, raltegravir si presenta come sale di potassio. La dializzabilità di raltegravir non è nota.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori dell'integrasi, codice ATC: J05AJ01.

#### Meccanismo d'azione

Raltegravir è un inibitore dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi attivo contro il virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1). Raltegravir inibisce l'attività catalitica dell'integrasi, un enzima codificato dell'HIV necessario per la replicazione virale. L'inibizione dell'integrasi previene l'inserimento covalente, o integrazione, del genoma dell'HIV nel genoma della cellula ospite. I genomi dell'HIV che non riescono ad integrarsi non possono indurre la produzione di nuove particelle virali infettive, pertanto l'inibizione dell'integrazione previene la propagazione dell'infezione virale.

#### Attività antivirale *in vitro*

Raltegravir a concentrazioni di  $31 \pm 20$  nM ha determinato un'inibizione del 95 % (IC<sub>95</sub>) della replicazione dell'HIV-1 (rispetto ad una coltura infettata dal virus e non trattata) in colture di cellule linfoidi T umane infettate con una linea cellulare della variante H9IIIB dell'HIV-1 adattata. Inoltre, raltegravir ha inibito la replicazione virale in colture di cellule mononucleate di sangue periferico umano attivate con mitogeni ed infettate con diversi isolati clinici primari di HIV-1 che hanno incluso

isolati da 5 sottotipi non-B e isolati resistenti ad inibitori della trascrittasi inversa ed a inibitori della proteasi. In un test di ciclo singolo di infezione, raltegravir ha inibito l'infezione di 23 isolati di HIV rappresentanti 5 sottotipi non-B e 5 forme ricombinanti circolanti con una IC<sub>50</sub> variabile da 5 a 12 nM.

### Resistenza

La maggior parte dei virus isolati da pazienti che non rispondevano a raltegravir presentava un grado elevato di resistenza a raltegravir, da riferirsi alla comparsa di due o più mutazioni nell'integrasi. La gran parte aveva una mutazione chiave a livello dell'aminoacido 155 (N155 modificato in H), dell'aminoacido 148 (Q148 modificato in H, K o R) o dell'aminoacido 143 (Y143 modificato in H, C o R), insieme con una o più mutazioni aggiuntive a carico dell'integrasi (ad es. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Le mutazioni chiave riducono la sensibilità virale a raltegravir ed il sommarsi di altre mutazioni determina un'ulteriore riduzione della sensibilità a raltegravir. Fattori che riducevano la probabilità di sviluppare resistenza hanno compreso una più bassa carica virale al basale e l'uso di altri agenti antiretrovirali attivi. Le mutazioni che conferiscono resistenza a raltegravir in genere conferiscono resistenza anche all'inibitore dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi elvitegravir. Le mutazioni a livello dell'aminoacido 143 conferiscono una maggiore resistenza a raltegravir rispetto a elvitegravir e la mutazione E92Q conferisce maggiore resistenza a elvitegravir rispetto a raltegravir. I virus che presentano una mutazione a livello dell'aminoacido 148, insieme a una o più mutazioni che determinano resistenza a raltegravir, possono avere anche una resistenza clinicamente significativa a dolutegravir.

### Esperienza clinica

L'evidenza dell'efficacia di raltegravir si basava sull'analisi dei dati di due studi clinici di 96 settimane, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2, Protocolli 018 e 019) in pazienti adulti con infezione da HIV-1 con esperienza di trattamento antiretrovirale, sull'analisi dei dati di uno studio di 240 settimane, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo (STARTMRK, Protocollo 021) in pazienti adulti con infezione da HIV-1 naïve al trattamento antiretrovirale, e sull'analisi dei dati di uno studio di 96 settimane randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo (ONCEMRK, Protocollo 292) in pazienti adulti con infezione da HIV-1 naïve al trattamento.

### Efficacia

#### *Pazienti adulti con esperienza di trattamento (400 mg due volte al giorno)*

Con BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2 (studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo) sono state valutate la sicurezza e l'attività antiretrovirale di raltegravir 400 mg due volte al giorno vs placebo in associazione con una terapia di base ottimizzata (OBT), in pazienti infettati da HIV, di età superiore o uguale a 16 anni, con resistenza documentata ad almeno un medicinale di ciascuna delle 3 classi di terapie antiretrovirali (NRTI, NNRTI, PI). Prima della randomizzazione, l'OBT era stata impostata dal ricercatore sulla base dell'anamnesi dei trattamenti precedenti effettuati dal paziente, così come sui test di resistenza virale genotipica e fenotipica al basale.

I dati demografici dei pazienti (sesso, età e razza) e le caratteristiche al basale erano confrontabili fra i due gruppi che ricevevano raltegravir 400 mg due volte al giorno e placebo. I pazienti avevano una precedente esposizione ad un numero mediano di 12 trattamenti antiretrovirali per una durata mediana di 10 anni. Nell'OBT è stato usato un numero mediano di 4 ART.

#### *Risultati dell'analisi a 48 settimane e a 96 settimane*

Gli esiti durevoli (alla settimana 48 e alla settimana 96) dei pazienti trattati con la dose raccomandata di raltegravir 400 mg due volte al giorno relativi agli studi BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2 valutati globalmente sono mostrati nella Tabella 2.

**Tabella 2**  
**Risultati di efficacia alle settimane 48 e 96**

BENCHMRK 1 e 2 raggruppati	48 settimane		96 settimane	
	Raltegravir 400 mg due volte al giorno + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg due volte al giorno + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
<b>Percentuale con HIV-RNA &lt; 400 copie/mL (IC 95 %)</b>				
Tutti i pazienti <sup>†</sup>	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 copie/mL	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 copie/mL	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Conta CD4 ≤ 50 cell/mm <sup>3</sup>	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 e ≤ 200 cell/mm <sup>3</sup>	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 cell/mm <sup>3</sup>	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Punteggio di sensibilità (GSS) <sup>§</sup>				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 o più	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
<b>Percentuale con HIV-RNA &lt; 50 copie/mL (IC 95 %)</b>				
Tutti i pazienti <sup>†</sup>	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 copie/mL	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 copie/mL	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Conta CD4 ≤ 50 cell/mm <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 e ≤ 200 cell/mm <sup>3</sup>	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 cell/mm <sup>3</sup>	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Punteggio di sensibilità (GSS) <sup>§</sup>				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 o più	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
<b>Variazione media cellule CD4 (IC 95 %), cell/mm<sup>3</sup></b>				
Tutti i pazienti <sup>‡</sup>	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 copie/mL	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 copie/mL	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Conta CD4 ≤ 50 cell/mm <sup>3</sup>	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 e ≤ 200 cell/mm <sup>3</sup>	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 cell/mm <sup>3</sup>	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Punteggio di sensibilità (GSS) <sup>§</sup>				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 o più	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

<sup>†</sup> Non aver completato è considerato un fallimento: i pazienti che hanno sospeso prematuramente il trattamento sono stati di conseguenza registrati come fallimento. Viene riportata la percentuale di pazienti che hanno risposto alla terapia con un intervallo di confidenza del 95 %.

<sup>‡</sup> Nell'analisi per fattori prognostici, in caso di fallimento virologico è stato applicato l'approccio *carry-forward* per le percentuali < 400 e 50 copie/mL. Per le variazioni medie dei CD4, in caso di fallimento virologico è stato applicato l'approccio *baseline-carry-forward*.

<sup>§</sup> Il punteggio di sensibilità genotipica (GSS) è stato definito come il totale delle ART per os presenti nella terapia di base ottimizzata (OBT) al quale l'isolato virale del paziente aveva mostrato sensibilità genotipica sulla base del test di resistenza genotipica. L'uso di enfuvirtide nell'ambito della OBT in pazienti naïve per l'enfuvirtide è stato contato come un medicinale attivo della OBT. Allo stesso modo, l'uso di darunavir nell'ambito della OBT in pazienti naïve per darunavir è stato contato come un medicinale attivo della OBT.

Raltegravir ha ottenuto risposte virologiche (utilizzando l'approccio Non Completato=Fallimento) di HIV RNA < 50 copie/mL nel 61,7 % dei pazienti alla settimana 16, e nel 62,1 % alla settimana 48 e nel 57,0 % alla settimana 96. Alcuni pazienti hanno avuto un rimbalzo virologico tra la settimana 16 e la settimana 96. Fattori associati con il fallimento terapeutico includono alta carica virale al basale e OBT che non comprendeva almeno un potente agente farmacologico attivo.

*Switch a raltegravir (400 mg due volte al giorno)*

Gli studi SWITCHMRK 1 e 2 (Protocolli 032 e 033) hanno valutato pazienti con infezione da HIV che ricevevano terapia soppressiva (HIV RNA < 50 copie/mL allo screening; regime stabile > 3 mesi) con lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 compresse due volte al giorno più almeno 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa e randomizzati 1:1 per continuare con lopinavir (+) ritonavir 2 compresse due volte al giorno (n=174 e n=178, rispettivamente) o sostituire lopinavir (+) ritonavir con raltegravir 400 mg due volte al giorno (n=174 e n=176, rispettivamente). I pazienti con una storia pregressa di fallimento virologico non sono stati esclusi e il numero delle precedenti terapie antiretrovirali non è stato limitato.

Questi studi sono stati conclusi dopo l'analisi primaria di efficacia alla settimana 24 perché non hanno dimostrato la non inferiorità di raltegravir rispetto a lopinavir (+) ritonavir. In entrambi gli studi alla settimana 24, la soppressione di HIV RNA a meno di 50 copie/mL è stata mantenuta nell'84,4 % dei pazienti del gruppo trattato con raltegravir rispetto al 90,6 % dei pazienti del gruppo trattato con lopinavir (+) ritonavir (utilizzando l'approccio Non completato = Fallimento). Vedere il paragrafo 4.4 per quanto riguarda la necessità di somministrare raltegravir con altri due agenti attivi.

*Pazienti adulti naïve al trattamento (400 mg due volte al giorno)*

STARTMRK (studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo) ha valutato il profilo di sicurezza e l'attività antiretrovirale di raltegravir 400 mg assunto due volte al giorno rispetto al trattamento con efavirenz 600 mg preso al momento di coricarsi, in combinazione con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato, in pazienti con infezione da HIV naïve al trattamento con HIV RNA > 5.000 copie/mL. La randomizzazione è stata stratificata in base ai livelli di HIV RNA (≤ 50.000 copie/mL; e > 50.000 copie/mL) e al test dell'epatite B o C (positivo o negativo).

Il profilo demografico dei pazienti (sesso, età e razza) e le caratteristiche al basale sono risultati confrontabili tra il gruppo trattato con raltegravir 400 mg due volte al giorno ed il gruppo trattato con efavirenz 600 mg prima di coricarsi.

*Risultati dell'analisi a 48 settimane e a 240 settimane*

Rispetto all'endpoint primario di efficacia, la proporzione dei pazienti che hanno raggiunto valori di HIV RNA < 50 copie/mL alla settimana 48 è stata di 241/280 (86,1 %) nel gruppo trattato con raltegravir e 230/281 (81,9 %) nel gruppo trattato con efavirenz. La differenza di trattamento (raltegravir - efavirenz) è stata del 4,2 % con associato un IC 95 % (-1,9, 10,3) che stabiliva che raltegravir è non inferiore a efavirenz (valore di p per non inferiorità < 0,001). Alla settimana 240 la differenza di trattamento (raltegravir - efavirenz) è stata del 9,5 % con associato un IC 95 % (1,7, 17,3). Gli esiti alla settimana 48 e alla settimana 240 per i pazienti trattati con la dose raccomandata di raltegravir 400 mg due volte al giorno derivanti dallo STARTMRK sono riassunti nella Tabella 3.

**Tabella 3**  
**Risultati di efficacia alle settimane 48 e 240**

Studio STARTMRK	48 settimane		240 settimane	
	Raltegravir 400 mg due volte al giorno (N = 281)	Efavirenz 600 mg al momento di coricarsi (N = 282)	Raltegravir 400 mg due volte al giorno (N = 281)	Efavirenz 600 mg al momento di coricarsi (N = 282)
Parametro				

Studio STARTMRK	48 settimane		240 settimane	
	Raltegravir 400 mg due volte al giorno (N = 281)	Efavirenz 600 mg al momento di coricarsi (N = 282)	Raltegravir 400 mg due volte al giorno (N = 281)	Efavirenz 600 mg al momento di coricarsi (N = 282)
<b>Parametro</b>				
<b>Percentuale con HIV-RNA &lt; 50 copie/mL (IC 95 %)</b>				
Tutti i pazienti <sup>†</sup>	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 copie/mL	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 copie/mL	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Conta CD4 ≤ 50 cell/mm <sup>3</sup>	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 e ≤ 200 cell/mm <sup>3</sup>	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 cell/mm <sup>3</sup>	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Sottotipo virale Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Clade non B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
<b>Variazione media cellule CD4 (IC 95 %), cell/mm<sup>3</sup></b>				
Tutti i pazienti <sup>‡</sup>	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 copie/mL	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 copie/mL	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Conta CD4 ≤ 50 cell/mm <sup>3</sup>	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 e ≤ 200 cell/mm <sup>3</sup>	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 cell/mm <sup>3</sup>	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Sottotipo virale Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Clade non B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

<sup>†</sup> Non aver completato è considerato un fallimento: i pazienti che hanno sospeso prematuramente il trattamento sono stati di conseguenza registrati come fallimento. Viene riportata la percentuale di pazienti che hanno risposto alla terapia con un intervallo di confidenza del 95 %.

<sup>‡</sup> Nell'analisi per fattori prognostici, in caso di fallimento virologico è stato applicato l'approccio *carry-forward* per le percentuali < 50 e 400 copie/mL. Per le variazioni medie dei CD4, in caso di fallimento virologico è stato applicato l'approccio *baseline-carry-forward*.

Note: l'analisi è basata su tutti i dati disponibili.

Raltegravir ed efavirenz sono stati somministrati con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato.

### *Pazienti adulti naïve al trattamento (1.200 mg [2 x 600 mg] una volta al giorno)*

ONCEMRK (studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, Protocollo 292) ha valutato il profilo di sicurezza e l'attività antiretrovirale di raltegravir 1.200 mg una volta al giorno + emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato rispetto al trattamento con raltegravir 400 mg due volte al giorno, in combinazione con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato, in pazienti con infezione da HIV naïve al trattamento con HIV RNA > 1.000 copie/mL. La randomizzazione è stata stratificata in base ai livelli di HIV RNA (≤ 100.000 copie/mL; e > 100.000 copie/mL) e al test dell'epatite B o C (positivo o negativo).

Il profilo demografico dei pazienti (sesso, età e razza) e le caratteristiche al basale sono risultati confrontabili tra il gruppo trattato con raltegravir 1.200 mg una volta al giorno ed il gruppo trattato con raltegravir 400 mg due volte al giorno.

### *Risultati delle analisi alle settimane 48 e 96*

Rispetto all'endpoint primario di efficacia, la proporzione dei pazienti che hanno raggiunto valori di HIV RNA < 40 copie/mL alla settimana 48 è stata di 472/531 (88,9 %) nel gruppo trattato con raltegravir 1.200 mg una volta al giorno e di 235/266 (88,3 %) nel gruppo trattato con raltegravir 400 mg due volte al giorno. La differenza di trattamento (raltegravir 1.200 mg una volta al giorno-raltegravir 400 mg due volte al giorno) è stata dello 0,5 % con associato un IC 95 % (-4,2, 5,2) che stabiliva che raltegravir 1.200 mg una volta al giorno è non inferiore a raltegravir 400 mg due volte al giorno.

Alla settimana 96, la proporzione dei pazienti che hanno raggiunto valori di HIV RNA < 40 copie/mL è stata di 433/531 (81,5 %) nel gruppo trattato con raltegravir 1.200 mg una volta al giorno e di 213/266 (80,1 %) nel gruppo trattato con raltegravir 400 mg due volte al giorno. La differenza di trattamento (raltegravir 1.200 mg una volta al giorno-raltegravir 400 mg due volte al giorno) è stata del 1,5 % con associato un IC 95 % (-4,4, 7,3). Gli esiti alla settimana 48 e alla settimana 96 per ONCEMRK sono mostrati nella Tabella 4.

**Tabella 4**  
**Risultati di efficacia alle settimane 48 e 96**

Studio ONCEMRK	48 settimane		96 settimane	
	Raltegravir 600 mg (1.200 mg una volta al giorno) (N = 531)	Raltegravir 400 mg due volte al giorno (N = 266)	Raltegravir 600 mg (1.200 mg una volta al giorno) (N = 531)	Raltegravir 400 mg due volte al giorno (N = 266)
<b>Percentuale con HIV-RNA &lt; 40 copie/mL (IC 95 %)</b>				
Tutti i pazienti <sup>†</sup>	88,9 (85,9, 91,4)	88,3 (83,9, 91,9)	81,5 (78,0, 84,8)	80,1 (74,8, 84,7)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 copie/mL	86,7 (80,0, 91,8)	83,8 (73,4, 91,3)	84,7 (77,5, 90,3)	82,9 (72,0, 90,8)
≤ 100.000 copie/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)
Conta CD4 ≤ 200 cell/mm <sup>3</sup>	85,1 (74,3, 92,6)	87,9 (71,8, 96,6)	79,0 (66,8, 88,3)	80 (61,4, 92,3)
> 200 cell/mm <sup>3</sup>	95,6 (93,2, 97,3)	94,5 (90,6, 97,1)	91,4 (88,3, 93,9)	92,2 (87,6, 95,5)
Sottotipo virale Clade B	94,6 (91,4, 96,8)	93,7 (89,0, 96,8)	90,0 (86,0, 93,2)	88,9 (83,0, 93,3)
Clade non B	93,6 (89,1, 96,6)	93,2 (84,9, 97,8)	89,5 (84,1, 93,6)	94,4 (86,2, 98,4)
<b>Variazione media cellule CD4 (IC 95 %), cell/mm<sup>3</sup></b>				
Tutti i pazienti <sup>‡</sup>	232 (215, 249)	234 (213, 255)	262 (243, 280)	262 (236, 288)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 copie/mL	276 (245, 308)	256 (218, 294)	297 (263, 332)	281 (232, 329)
≤ 100.000 copie/mL	214 (194, 235)	225 (199, 251)	248 (225, 270)	254 (224, 285)
Conta CD4 ≤ 200 cell/mm <sup>3</sup>	209 (176, 243)	209 (172, 245)	239 (196, 281)	242 (188, 296)
> 200 cell/mm <sup>3</sup>	235 (216, 255)	238 (214, 262)	265 (245, 286)	265 (237, 294)
Sottotipo virale Clade B	232 (209, 254)	240 (213, 266)	270 (245, 296)	267 (236, 297)
Clade non B	233 (205, 261)	226 (191, 261)	246 (219, 274)	259 (211, 307)

<sup>†</sup> Non aver completato è considerato un fallimento: i pazienti che hanno sospeso prematuramente il trattamento sono stati di conseguenza registrati come fallimento. Viene riportata la percentuale di pazienti che hanno risposto alla terapia con un intervallo di confidenza del 95 %.

<sup>‡</sup> Nell'analisi per fattori prognostici, in caso di fallimento virologico è stato applicato l'approccio *carry-forward* per le percentuali < 40 copie/mL. Per le variazioni medie dei CD4, in caso di fallimento virologico è stato applicato l'approccio *baseline-carry-forward*. Raltegravir 1.200 mg una volta al giorno e raltegravir 400 mg due volte al giorno sono stati somministrati con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Raltegravir viene rapidamente assorbito, con un  $t_{max}$  di circa 3 ore post dose, sulla base di quanto dimostrato in volontari sani, che hanno assunto a digiuno dosi orali singole di raltegravir. La AUC e la  $C_{max}$  di raltegravir aumentano proporzionalmente alla dose nell'ambito di un *range* di dose da 100 mg a 1.600 mg. La  $C_{12h}$  aumenta proporzionalmente alla dose nell'ambito di un *range* di dose da 100 mg a 800 mg, ed aumenta in modo leggermente meno che proporzionale rispetto alla dose nel *range* di dose da 100 mg a 1.600 mg.

Con una dose di due volte al giorno, lo stato stazionario dei parametri farmacocinetici viene raggiunto rapidamente, entro circa i primi 2 giorni di trattamento. L'AUC e la  $C_{max}$  evidenziano poco o nessun accumulo, mentre nella  $C_{12h}$  si evidenzia un lieve accumulo. La biodisponibilità assoluta di raltegravir non è stata stabilita.

Anche raltegravir 1.200 mg una volta al giorno viene rapidamente assorbito con un  $T_{max}$  mediano di circa 1,5-2 ore a digiuno e determina un picco di assorbimento più marcato con una tendenza a una  $C_{max}$  più elevata rispetto a raltegravir due volte al giorno (1 compressa da 400 mg due volte al giorno). Inoltre, rispetto alla formulazione di raltegravir da 400 mg, la formulazione di raltegravir da 600 mg utilizzata nel regime di somministrazione alla dose da 1.200 mg (2 x 600 mg) una volta al giorno ha una biodisponibilità relativa più alta (del 21-66 %). Una volta assorbite, entrambe le formulazioni di raltegravir mostrano una farmacocinetica sistemica simile. Nei pazienti, dopo la somministrazione di raltegravir 1.200 mg una volta al giorno, l'AUC<sub>0-24</sub> allo stato stazionario è stata di 53,7 h·µM, la  $C_{24}$  è stata di 75,6 nM, e il  $T_{max}$  mediano è stato di 1,50 h.

Raltegravir 400 mg due volte al giorno può essere assunto con o senza cibo. Negli studi pilota di efficacia e sicurezza su pazienti positivi per l'HIV, raltegravir è stato somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo. La somministrazione di dosi multiple di raltegravir in seguito ad un pasto moderatamente ricco di grassi non ha alterato l'AUC in modo clinicamente significativo, con un aumento del 13% rispetto all'assunzione a digiuno. La  $C_{12h}$  di raltegravir è risultata più elevata del 66 % e la  $C_{max}$  è risultata più elevata del 5 % dopo un pasto moderatamente ricco di grassi rispetto all'assunzione a digiuno. La somministrazione di raltegravir dopo un pasto ricco di grassi ha aumentato l'AUC e la  $C_{max}$  di circa 2 volte ed ha aumentato la  $C_{12h}$  di 4,1 volte. La somministrazione di raltegravir dopo un pasto scarsamente ricco di grassi ha ridotto l'AUC e la  $C_{max}$  rispettivamente del 46 % e del 52 %; la  $C_{12h}$  è rimasta sostanzialmente immodificata. Ciò che appare è che il cibo aumenta la variabilità farmacocinetica rispetto al digiuno.

Raltegravir 600 mg compresse (2 x 600 mg una volta al giorno) può essere assunto con o senza cibo. In uno studio a dose singola sugli effetti del cibo è stato dimostrato che con la somministrazione di 1.200 mg una volta al giorno gli effetti del cibo sono stati simili o minori rispetto alla somministrazione di 400 mg due volte al giorno sia con un pasto ricco di grassi sia con un pasto scarsamente ricco di grassi. La somministrazione di un pasto scarsamente ricco di grassi con raltegravir 1.200 mg una volta al giorno ha determinato una riduzione del 42 % dell'AUC<sub>0-last</sub>, una riduzione del 52 % della  $C_{max}$  e una riduzione del 16 % della  $C_{24h}$ . La somministrazione di un pasto ricco di grassi ha determinato un aumento dell'1,9 % dell'AUC<sub>0-last</sub>, una riduzione del 28 % della  $C_{max}$  e una riduzione del 12 % della  $C_{24h}$ .

Globalmente, è stata osservata una considerevole variabilità nella farmacocinetica di raltegravir. Per la  $C_{12h}$  osservata nei BENCHMRK 1 e 2, il coefficiente di variazione (CV) per la variabilità inter-individuale è pari al 212 %, mentre il CV per la variabilità intra-individuale è pari al 122 %. Fonti di variabilità possono includere differenze nella assunzione concomitante di cibo e di medicinali.

## Distribuzione

Raltegravir si lega alle proteine plasmatiche umane per circa l'83 % in un *range* di concentrazioni da 2 a 10  $\mu\text{M}$ .

Raltegravir ha attraversato facilmente la placenta nel ratto, ma non è penetrato nel cervello in quantità rilevabili.

In due studi in pazienti con infezione da HIV-1 che ricevevano raltegravir 400 mg due volte al giorno, raltegravir era prontamente rilevato nel liquido cerebrospinale. Nel primo studio (n=18), la concentrazione mediana nel liquido cerebrospinale era il 5,8 % (*range* da 1 a 53,5 %) della corrispondente concentrazione plasmatica. Nel secondo studio (n=16), la concentrazione mediana nel liquido cerebrospinale era il 3 % (*range* da 1 a 61 %) della corrispondente concentrazione plasmatica. Queste proporzioni mediane sono approssimativamente da 3 a 6 volte inferiori rispetto alla frazione libera di raltegravir nel plasma.

## Biotrasformazione ed escrezione

L'emivita terminale apparente di raltegravir è di circa 9 ore con una più breve fase  $\alpha$  dell'emivita (circa 1 ora) che vale per la maggior parte dell'AUC. In seguito alla somministrazione di una dose orale di raltegravir radiomarcato, circa il 51 % ed il 32 % della dose è stato escreto rispettivamente nelle feci e nelle urine. Nelle feci era presente solo raltegravir, la maggior parte del quale è probabilmente derivata dall'idrolisi di raltegravir-glucuronide escreto nella bile, come osservato negli studi preclinici. Due componenti, identificati come raltegravir e raltegravir-glucuronide, sono stati rilevati nelle urine in una quantità di circa il 9 % ed il 23 % rispettivamente della dose. La principale entità circolante è stata raltegravir ed ha rappresentato circa il 70 % della radioattività totale; la rimanente radioattività rilevata nel plasma era rappresentata da raltegravir-glucuronide. Studi con l'uso di isoforme selettive di inibitori chimici e UDP-glucuronosiltransferasi (UGT) espresse da cDNA mostrano che l'UGT1A1 è l'enzima principale responsabile della formazione di raltegravir-glucuronide. Ciò indica che il meccanismo principale della clearance di raltegravir nell'uomo è la glucuronidazione mediata da UGT1A1.

### *Polimorfismo della UGT1A1*

In un confronto di 30 soggetti con genotipo \*28/\*28 vs 27 soggetti con genotipo del tipo selvatico, il rapporto delle medie geometriche (IC 90 %) dell'AUC è stato 1,41 (0,96, 2,09) ed il rapporto delle medie geometriche della  $C_{12h}$  è stato 1,91 (1,43, 2,55). Un aggiustamento della dose non è considerato necessario in soggetti con attività UGT1A1 dovuta a polimorfismo genetico.

## Popolazioni speciali

### *Popolazione pediatrica*

In base ad uno studio di confronto sulle formulazioni effettuato su adulti volontari sani, la compressa masticabile e il granulato per sospensione orale hanno una biodisponibilità orale più alta rispetto alla compressa da 400 mg. In questo studio, la somministrazione della compressa masticabile con un pasto ricco di grassi ha portato a una riduzione media del 6 % dell'AUC, una riduzione del 62 % della  $C_{max}$  e un aumento del 188% della  $C_{12h}$  rispetto alla somministrazione a digiuno. La somministrazione della compressa masticabile con un pasto ricco di grassi non influenza la farmacocinetica di raltegravir in modo clinicamente significativo e la compressa masticabile può essere somministrata indipendentemente dall'assunzione di cibo. L'effetto del cibo sulla formulazione in granulato per sospensione orale non è stato studiato.

La Tabella 5 mostra i parametri farmacocinetici relativi alla compressa da 400 mg, alla compressa masticabile e al granulato per sospensione orale in base al peso corporeo.



**Tabella 5**  
**IMPAACT P1066 parametri farmacocinetici di raltegravir in seguito alla somministrazione delle dosi riportate nel paragrafo 4.2 (esclusi i neonati)**

Peso corporeo	Formulazione	Dose	N*	Media geometrica (%CV <sup>†</sup> ) AUC <sub>0-12 h</sub> (μM•h)	Media geometrica (%CV <sup>†</sup> ) C <sub>12 h</sub> (nM)
≥ 25 kg	Compresa rivestita con film	400 mg due volte al giorno	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Compresa masticabile	dose basata sul peso, vedere le tabelle di dosaggio per la compresa masticabile	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
da 11 kg a meno di 25 kg	Compresa masticabile	dose basata sul peso, vedere le tabelle di dosaggio per la compresa masticabile	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
da 3 kg a meno di 20 kg	Sospensione orale	dose basata sul peso, vedere la tabella di dosaggio per il granulato per sospensione orale	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

\*Numero di pazienti con risultati di farmacocinetica (PK) intensiva alla dose finale raccomandata.

<sup>†</sup>Coefficiente geometrico di variazione.

#### *Anziani*

Non è stato rilevato un effetto clinicamente significativo dell'età sulla farmacocinetica di raltegravir, nell'ambito del *range* di età studiato con raltegravir 400 mg due volte al giorno. Non è stato rilevato un effetto clinicamente significativo dell'età sulla farmacocinetica di raltegravir, nell'ambito del *range* di età studiato nel ONCEMRK con raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) una volta al giorno.

#### *Sesso, razza, etnia e peso corporeo*

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica dovute al sesso, alla razza, all'etnia o al peso corporeo in adulti per raltegravir 400 mg due volte al giorno, e non è stato stabilito alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di raltegravir. L'analisi PK di popolazione ha dimostrato anche per raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) una volta al giorno che l'impatto di sesso, razza, etnia e peso corporeo non è clinicamente significativo.

#### *Compromissione renale*

La clearance renale del medicinale non modificato rappresenta una piccola parte della via di eliminazione. Negli adulti non sono state evidenziate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica tra pazienti con insufficienza renale grave e soggetti sani (vedere paragrafo 4.2 dell'RCP di raltegravir 400 mg due volte al giorno). Poiché non è noto in che misura raltegravir possa essere dializzato, la somministrazione deve essere evitata prima di una sessione di dialisi. Non è stato condotto nessuno studio sulla compromissione renale con raltegravir 1.200 mg una volta al giorno; tuttavia, sulla base dei risultati ottenuti con la compresa da 400 mg due volte al giorno non sono attesi effetti clinicamente significativi.

#### *Compromissione epatica*

Raltegravir viene eliminato nel fegato, principalmente tramite glucuronidazione. Negli adulti non sono state evidenziate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica tra pazienti con una insufficienza epatica moderata e soggetti sani. L'effetto di una insufficienza epatica grave sulla farmacocinetica di raltegravir non è stato studiato (vedere paragrafi 4.2 e 4.4 dell'RCP di raltegravir 400 mg due volte al giorno). Non è stato condotto nessuno studio sulla compromissione epatica con raltegravir 1.200 mg una volta al giorno; tuttavia, sulla base dei risultati ottenuti con la compresa da 400 mg due volte al giorno non sono attesi effetti clinicamente significativi per la compromissione epatica da lieve a moderata.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicologia non clinici, inclusi studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità embriofetale e tossicità giovanile con raltegravir sono stati eseguiti su topi, ratti, cani e conigli. Effetti a livelli di esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto ai livelli di esposizione clinica non indicano un particolare rischio per l'uomo.

#### Mutagenicità

Nessuna evidenza di mutagenicità e genotossicità è stata osservata nei test (Ames) di mutagenesi microbica *in vitro*, nei test di eluizione alcalina *in vitro* per la rottura del DNA, e negli studi di aberrazione cromosomiale *in vitro* e *in vivo*.

#### Carcinogenicità

Uno studio di carcinogenicità su raltegravir nei topi non ha mostrato alcun potenziale carcinogenico. Ai più alti livelli di dose, 400 mg/kg/die nelle femmine e 250 mg/kg/die nei maschi, l'esposizione sistemica è stata simile a quella della dose clinica di 1.200 mg una volta al giorno. Nei ratti sono stati identificati tumori (carcinoma a cellule squamose) del naso/nasofaringe con dosi di 300 e 600 mg/kg/die nelle femmine e 300 mg/kg/die nei maschi. Queste neoplasie potrebbero essere dovute al deposito e/o all'aspirazione del medicinale a livello della mucosa del naso/nasofaringe durante la somministrazione della dose mediante sonda gastrica e successiva irritazione e infiammazione cronica; è probabile che esse abbiano una modesta rilevanza nell'uso clinico. L'esposizione sistemica al NOAEL è stata simile a quella della dose clinica di 1.200 mg una volta al giorno. Sono risultati negativi studi standard di genotossicità per la valutazione di mutagenicità e clastogenicità.

#### Tossicità embriofetale

In studi di tossicità embriofetale su ratti e conigli, raltegravir non è risultato teratogeno. Un lieve aumento di coste soprannumerarie, una variante del normale processo di sviluppo, è stato osservato nei feti di ratto di madri con esposizioni a raltegravir di circa 4,4 volte l'esposizione dell'uomo alla dose raccomandata nell'uomo (RHD), calcolata sulla base di un  $AUC_{0-24\text{h}}$ . Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo ad esposizioni di 3,4 volte l'esposizione nell'uomo alla RHD. Dati simili non sono stati osservati nei conigli.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Interno della compressa

- Cellulosa microcristallina
- Ipromellosa 2910
- Magnesio stearato
- Croscarmellosa sodica

#### Rivestimento della compressa

- Lattosio monoidrato
- Ipromellosa 2910
- Titanio diossido
- Triacetina
- Ferro ossido giallo
- Ferro ossido nero

La compressa potrebbe inoltre contenere tracce di cera carnauba.

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Tenere il flacone ben chiuso, con l'essiccante per proteggere il medicinale dall'umidità.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene a prova di bambino, sigillo a induzione ed essiccante in gel di silice.  
Sono disponibili due confezioni: 1 flacone da 60 compresse e una confezione multipla contenente 180 (3 flaconi da 60) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 dicembre 2007  
Data del rinnovo più recente: 14 maggio 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ISENTRESS 25 mg compresse masticabili  
ISENTRESS 100 mg compresse masticabili

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile contiene 25 mg di raltegravir (come potassico).  
Ogni compressa masticabile contiene 100 mg di raltegravir (come potassico).

### Eccipiente(i) con effetti noti 25 mg

Ogni compressa masticabile contiene fino a: 0,54 mg di fruttosio, 0,47 mg di aspartame (E 951), 3,5 mg di saccarosio e 1,5 mg di sorbitolo (E 420).

### Eccipiente(i) con effetti noti 100 mg

Ogni compressa masticabile contiene fino a: 1,07 mg di fruttosio, 0,93 mg di aspartame (E 951), 7 mg di saccarosio e 2,9 mg di sorbitolo (E 420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

### Compressa masticabile da 25 mg

Compressa masticabile di colore giallo chiaro, rotonda, con il logo aziendale MSD su un lato e "473" sull'altro.

### Compressa masticabile da 100 mg

Compressa masticabile di colore arancione chiaro, di forma ovale con linea di incisione su entrambi i lati con il logo aziendale MSD e "477" su un lato e senza iscrizioni sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali da 50 mg.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ISENTRESS è indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 5.1 e 5.2).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

#### Posologia

ISENTRESS deve essere usato in associazione con altre terapie antiretrovirali (ART) attive (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La dose massima della compressa masticabile è di 300 mg due volte al giorno.

Poiché le formulazioni hanno profili farmacocinetici diversi, la compressa da 400 mg o la compressa da 600 mg non devono essere sostituite con le compresse masticabili né con il granulato per

sospensione orale (vedere paragrafo 5.2). Le compresse masticabili e il granulato per sospensione orale non sono stati studiati in adolescenti (dai 12 ai 18 anni) o in adulti con infezione da HIV.

#### Popolazione pediatrica

Nei bambini con un peso di almeno 11 kg: dosare la compressa masticabile in base al peso, fino a una dose massima di 300 mg, due volte al giorno, come specificato nelle Tabelle 1 e 2. Le compresse masticabili sono disponibili in formulazioni da 25 mg e da 100 mg divisibili.

Vedere il paragrafo 5.2 per quanto riguarda i dati limitati su cui si basano queste raccomandazioni sulla dose.

#### Tabella 1

##### Dose raccomandata\* per ISENTRESS compresse masticabili in pazienti pediatriche con un peso di almeno 25 kg

Peso (kg)	Dose	Numero di compresse masticabili
da 25 a meno di 28	150 mg due volte al giorno	1,5 x 100 mg <sup>†</sup> due volte al giorno
da 28 a meno di 40	200 mg due volte al giorno	2 x 100 mg due volte al giorno
almeno 40	300 mg due volte al giorno	3 x 100 mg due volte al giorno

\*La dose raccomandata in funzione del peso per la compressa masticabile si basa su circa 6 mg/kg/dose due volte al giorno (vedere paragrafo 5.2).  
<sup>†</sup>La compressa masticabile da 100 mg può essere divisa in due dosi uguali da 50 mg. Tuttavia, quando è possibile si deve evitare la rottura delle compresse.

Nei bambini con almeno 4 settimane di vita e un peso di almeno 3 kg ed inferiore a 25 kg: dosare in base al peso, come specificato nella Tabella 2.

Per i pazienti con un peso compreso tra gli 11 kg e i 20 kg è possibile utilizzare sia la compressa masticabile sia la sospensione orale, come specificato nella Tabella 2. I pazienti possono proseguire il trattamento con la sospensione orale finché il peso rimane al di sotto dei 20 kg. Per indicazioni sul corretto dosaggio fare riferimento alla Tabella 2 (vedere paragrafo 5.1).

#### Tabella 2

##### Dose raccomandata\* per ISENTRESS granulato per sospensione orale e compresse masticabili in pazienti pediatriche di almeno 4 settimane di età con peso compreso tra 3 e 25 kg

Peso (kg)	Volume (Dose) di Sospensione da Somministrare	Numero di Compresse Masticabili
Da 3 a meno di 4	2,5 mL (25 mg) due volte al giorno	
Da 4 a meno di 6	3 mL (30 mg) due volte al giorno	
Da 6 a meno di 8	4 mL (40 mg) due volte al giorno	
Da 8 a meno di 11	6 mL (60 mg) due volte al giorno	
Da 11 a meno di 14 <sup>†</sup>	8 mL (80 mg) due volte al giorno	3 x 25 mg due volte al giorno
Da 14 a meno di 20 <sup>†</sup>	10 mL (100 mg) due volte al giorno	1 x 100 mg due volte al giorno
Da 20 a meno di 25		1,5 x 100 mg <sup>‡</sup> due volte al giorno

\*La dose raccomandata in funzione del peso per la compressa masticabile e la sospensione orale in 10 mL di acqua si basa su circa 6 mg/kg/dose due volte al giorno (vedere paragrafo 5.2).  
<sup>†</sup>Per un peso compreso tra 11 e 20 kg è possibile utilizzare entrambe le formulazioni.  
 Nota: le compresse masticabili sono disponibili come compresse da 25 mg e da 100 mg.  
<sup>‡</sup>La compressa masticabile da 100 mg può essere divisa in due dosi uguali da 50 mg.  
 Tuttavia, la rottura delle compresse deve essere evitata quando possibile.

Non sono disponibili dati nei neonati pretermine. L'utilizzo di ISENTRESS non è raccomandato nei neonati pretermine.

Ai pazienti deve essere ricordato di sottoporsi a visite programmate poiché la dose prescritta di ISENTRESS dovrà essere aggiustata seguendo la crescita del bambino.

Ulteriori formulazioni e dosaggi disponibili:

ISENTRESS è disponibile anche in una formulazione in compressa da 400 mg e in una formulazione in granulato per sospensione orale. Per maggiori informazioni sul dosaggio, fare riferimento ai Riassunti delle caratteristiche del prodotto per le formulazioni in compressa da 400 mg e in granulato per sospensione orale.

La sicurezza e l'efficacia di raltegravir nei neonati pretermine (< 37 settimane di gestazione) e nei neonati sottopeso (< 2.000 g) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili in questa popolazione e non possono essere fatte raccomandazioni riguardo il dosaggio.

ISENTRESS è disponibile anche in compressa da 600 mg per adulti e pazienti pediatrici (con un peso di almeno 40 kg) da somministrare alla dose di 1.200 mg una volta al giorno (due compresse da 600 mg) nei pazienti naïve al trattamento o nei pazienti con soppressione virologica dopo un regime di trattamento iniziale con ISENTRESS 400 mg due volte al giorno. Per maggiori informazioni sul dosaggio, fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto per la formulazione da 600 mg.

#### *Anziani*

Ci sono informazioni limitate sull'uso di raltegravir negli anziani (vedere paragrafo 5.2). Di conseguenza, ISENTRESS deve essere usato con cautela in questa popolazione.

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose. La sicurezza e l'efficacia di raltegravir non sono state stabilite nei pazienti con gravi disturbi epatici di base. Di conseguenza, ISENTRESS deve essere usato con cautela in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

ISENTRESS compresse masticabili può essere somministrato con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Generali

I pazienti devono essere informati che l'attuale terapia antiretrovirale non è curativa dell'HIV e non è stato provato che prevenga la trasmissione dell'HIV ad altri individui attraverso il sangue.

Raltegravir ha una barriera genetica alla resistenza relativamente bassa. Pertanto, quando possibile, raltegravir deve essere somministrato con altri due medicinali antiretrovirali attivi per minimizzare il potenziale di fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti naïve al trattamento, i dati degli studi clinici sull'uso di raltegravir si limitano all'uso in combinazione con due inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI) (emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato).

## Depressione

È stata riportata depressione, comprendente idee e comportamenti suicidari, in particolare in pazienti con un'anamnesi di depressione o malattia psichiatrica. Deve essere usata cautela in pazienti con un'anamnesi di depressione o malattia psichiatrica.

## Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di raltegravir non sono state stabilite nei pazienti con disturbi epatici di base gravi. Di conseguenza, raltegravir deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

I pazienti con un'alterata funzionalità epatica preesistente, inclusi quelli con epatite cronica, presentano una frequenza più elevata di alterazioni della funzione epatica in corso di terapia antiretrovirale di combinazione e devono essere monitorati secondo l'iter consueto. Se in tali pazienti si rileva un peggioramento dell'epatopatia, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la sospensione del trattamento.

I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con la terapia antiretrovirale di combinazione presentano un rischio più elevato di sviluppare reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali.

## Osteonecrosi

Sebbene si ritenga che l'eziologia sia multifattoriale (inclusendo uso di corticosteroidi, assunzione di alcol, immunosoppressione severa, indice di massa corporea più elevato), sono stati riportati casi di osteonecrosi, soprattutto in pazienti con malattia da HIV in fase avanzata e/o esposizione a lungo termine alla terapia antiretrovirale di combinazione. I pazienti devono essere avvisati di rivolgersi al medico qualora sviluppino sofferenza e dolore articolare, rigidità articolare o difficoltà motoria.

## Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche gravi, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di tale condizione sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (già nota come *Pneumocystis carinii*). Qualsiasi sintomatologia infiammatoria deve essere valutata e, se necessario, deve essere instaurato un trattamento.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

## Antiacidi

La somministrazione concomitante di raltegravir con antiacidi contenenti alluminio e magnesio ha dato luogo a riduzione dei livelli plasmatici di raltegravir. La somministrazione concomitante di raltegravir con antiacidi contenenti alluminio e/o magnesio non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

## Rifampicina

Usare cautela nel somministrare raltegravir in concomitanza con induttori potenti della uridin-difosfoglucuronosil-transferasi (UGT) 1A1 (ad es. rifampicina). Rifampicina riduce i livelli plasmatici di raltegravir; l'impatto sulla efficacia di raltegravir non è noto. Comunque, se non è possibile evitare la somministrazione contemporanea con rifampicina, negli adulti può essere preso in considerazione il raddoppio della dose di raltegravir. Non ci sono dati per guidare la somministrazione concomitante di raltegravir con rifampicina in pazienti di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.5).

## Miopatia e rabdomiolisi

Sono state riportate miopatia e rabdomiolisi. Usare con cautela in pazienti che hanno avuto miopatia o rabdomiolisi in passato o hanno qualsiasi condizione predisponente compresi altri medicinali associati con queste condizioni (vedere paragrafo 4.8).

## Gravi reazioni cutanee e di ipersensibilità

Reazioni cutanee gravi, potenzialmente letali e con esito fatale sono state riportate in pazienti in terapia con raltegravir, nella maggior parte dei casi in concomitanza con altri medicinali associati a queste reazioni. Queste comprendono casi di sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica. Sono state anche riportate reazioni di ipersensibilità caratterizzate da eruzione cutanea, sintomi sistemici, e talvolta, disfunzione d'organo, compresa l'insufficienza epatica. Interrompere immediatamente la terapia con raltegravir ed altri agenti sospetti qualora si sviluppino segni o sintomi di reazioni cutanee gravi o reazioni di ipersensibilità (che comprendono, ma che non sono limitate a: eruzione cutanea grave o eruzione cutanea accompagnata da febbre, malessere generale, affaticamento, dolori muscolari o articolari, vescicole, lesioni orali, congiuntivite, edema facciale, epatite, eosinofilia, angioedema). Lo stato clinico, compresa la aminotransferasi epatica, deve essere monitorato e deve essere instaurata una terapia appropriata. Il ritardo nella interruzione del trattamento con raltegravir o con altri agenti sospetti dopo la comparsa di una eruzione cutanea grave può dar luogo ad una reazione potenzialmente letale.

## Eruzione cutanea

L'eruzione cutanea si è verificata più comunemente in pazienti con esperienza di trattamento che ricevevano regimi terapeutici contenenti raltegravir e darunavir rispetto a pazienti che ricevevano raltegravir senza darunavir o darunavir senza raltegravir (vedere paragrafo 4.8).

## Compresse masticabili da 25 mg

### Fruttosio

Questo medicinale contiene fino a 0,54 mg di fruttosio per compressa. Fruttosio può danneggiare i denti.

### Sorbitolo

Questo medicinale contiene fino a 1,5 mg di sorbitolo (E 420) per compressa. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

### Aspartame

Questo medicinale contiene aspartame (E 951), una fonte di fenilalanina. Ogni compressa masticabile da 25 mg contiene fino a 0,47 mg di aspartame, corrispondente a un massimo di 0,05 mg di fenilalanina. Può essere dannoso per i pazienti affetti da fenilchetonuria.



### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

### Saccarosio

Questo medicinale contiene fino a 3,5 mg di saccarosio in ogni compressa masticabile da 25 mg.

Può essere dannoso per i denti.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

### Compresse masticabili da 100 mg

### Fruttosio

Questo medicinale contiene fino a 1,07 mg di fruttosio per compressa.

Fruttosio può danneggiare i denti.

### Sorbitolo

Questo medicinale contiene fino a 2,9 mg di sorbitolo (E 420) per compressa.

Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

### Aspartame

Questo medicinale contiene aspartame (E 951), una fonte di fenilalanina. Ogni compressa masticabile da 100 mg contiene fino a 0,93 mg di aspartame, corrispondente a un massimo di 0,10 mg di fenilalanina. Può essere dannoso per i pazienti affetti da fenilchetonuria.

### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

### Saccarosio

Questo medicinale contiene fino a 7 mg di saccarosio in ogni compressa masticabile da 100 mg.

Può essere dannoso per i denti.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Studi *in vitro* indicano che raltegravir non è un substrato degli enzimi del citocromo P450 (CYP), non inibisce gli enzimi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A, non inibisce le UDP glucuronosiltransferasi (UGT) 1A1 e 2B7, non induce il CYP3A4 e non inibisce il trasporto mediato dalla glicoproteina P. Sulla base di questi dati, non è previsto che raltegravir alteri la farmacocinetica di medicinali che sono substrati di questi enzimi o della glicoproteina P.

Sulla base di studi *in vitro* e *in vivo*, raltegravir viene eliminato principalmente attraverso la via metabolica della glucuronidazione mediata dalla UGT1A1.

È stata osservata una considerevole variabilità inter- e intra-individuale della farmacocinetica di raltegravir.

### Effetto di raltegravir sulla farmacocinetica di altri medicinali

In studi d'interazione, raltegravir non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di etravirina, maraviroc, tenofovir disoproxil fumarato, contraccettivi ormonali, metadone, midazolam o boceprevir.

In alcuni studi, la somministrazione concomitante di raltegravir con darunavir ha dato luogo ad una modesta diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di darunavir; il meccanismo di questo effetto non è noto. Tuttavia, l'effetto di raltegravir sulle concentrazioni plasmatiche di darunavir non sembra essere clinicamente significativo.

### Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di raltegravir

Considerato che raltegravir è metabolizzato principalmente attraverso la UGT1A1, deve essere usata cautela quando raltegravir è somministrato in concomitanza con induttori potenti della UGT1A1 (ad es. rifampicina). Rifampicina riduce i livelli plasmatici di raltegravir; l'impatto sulla efficacia di raltegravir non è noto. Comunque, se non è possibile evitare la somministrazione concomitante con rifampicina, negli adulti può essere preso in considerazione un raddoppio della dose di raltegravir. Non ci sono dati per guidare la somministrazione concomitante di raltegravir con rifampicina in pazienti di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.4). L'impatto di altri induttori potenti di enzimi che metabolizzano medicinali, quali fenitoina e fenobarbitale, sull'UGT1A1 non è noto. Induttori meno potenti (ad es. efavirenz, nevirapina, etravirina, rifabutina, glucocorticoidi, erba di S. Giovanni, pioglitazone) possono essere usati con la dose raccomandata di raltegravir.

La somministrazione concomitante di raltegravir con altri medicinali noti per essere inibitori potenti della UGT1A1 (ad es. atazanavir) può aumentare i livelli plasmatici di raltegravir. Inibitori meno potenti della UGT1A1 (ad es. indinavir, saquinavir) possono anche aumentare i livelli plasmatici di raltegravir, ma in misura minore rispetto ad atazanavir. Inoltre, tenofovir disoproxil fumarato può aumentare i livelli plasmatici di raltegravir, tuttavia il meccanismo attraverso cui questo effetto si verifica non è noto (vedere Tabella 3). Negli studi clinici, una percentuale considerevole di pazienti assumeva atazanavir e/o tenofovir disoproxil fumarato, entrambi agenti che determinano aumenti dei livelli plasmatici di raltegravir, nell'ambito dei regimi terapeutici di base ottimizzati. Il profilo di sicurezza nei pazienti che assumevano atazanavir e/o tenofovir disoproxil fumarato era generalmente risultato simile al profilo di sicurezza dei pazienti che non hanno assunto questi agenti. Di conseguenza, non è necessario alcun aggiustamento della dose.

La somministrazione concomitante di raltegravir con antiacidi contenenti cationi metallici bivalenti può ridurre l'assorbimento di raltegravir per chelazione, causando una diminuzione dei livelli plasmatici di raltegravir. L'assunzione di un antiacido contenente alluminio e magnesio entro 6 ore dalla somministrazione di raltegravir ha diminuito in modo significativo i livelli plasmatici di raltegravir. Pertanto, la somministrazione concomitante di raltegravir con antiacidi contenenti alluminio e/o magnesio non è raccomandata. La somministrazione concomitante di raltegravir con un antiacido contenente carbonato di calcio ha ridotto i livelli plasmatici di raltegravir; tuttavia, questa interazione non è considerata clinicamente significativa. Pertanto, quando raltegravir è somministrato in concomitanza ad antiacidi contenenti carbonato di calcio non è necessario alcun aggiustamento della dose.

La somministrazione concomitante di raltegravir con altri agenti che aumentano il pH gastrico (ad es. omeprazolo e famotidina) può aumentare il tasso di assorbimento di raltegravir e dar luogo ad un aumento dei livelli plasmatici di raltegravir (vedere Tabella 3). Negli studi di fase III i profili di sicurezza nel sottogruppo di pazienti che assumevano inibitori della pompa protonica o H2 antagonisti erano paragonabili a quelli che non stavano assumendo questi antiacidi. Pertanto, non è richiesto alcun aggiustamento della dose con l'uso di inibitori della pompa protonica o H2 antagonisti.

Tutti gli studi di interazione sono stati effettuati negli adulti.

**Tabella 3**  
**Dati di interazioni farmacocinetiche negli adulti**

<b>Medicinali per area terapeutica</b>	<b>Interazioni</b> (meccanismo, se noto)	<b>Raccomandazioni nel caso di somministrazione concomitante</b>
<b>ANTIRETROVIRALI</b>		
<i>Inibitori della proteasi (IP)</i>		
<b>atazanavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↑ 77 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 24 %  (inibizione dell'UGT1A1)	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir.
<b>tipranavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 55 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (induzione dell'UGT1A1)	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir.
<i>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</i>		
<b>efavirenz</b> (raltegravir 400 mg dose singola)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 21 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (induzione dell'UGT1A1)	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir.
<b>etravirina</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 34 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (induzione dell'UGT1A1)  etravirina AUC ↑ 10 % etravirina C <sub>12 h</sub> ↑ 17 % etravirina C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir o etravirina.
<i>Inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/nucleotidici</i>		
<b>tenofovir disoproxil fumarato</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↑ 49 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↑ 3 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (meccanismo d'interazione sconosciuto) tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C <sub>24 h</sub> ↓ 13 % tenofovir C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir o di tenofovir disoproxil fumarato.
<i>Inibitori del CCR5</i>		
<b>maraviroc</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 28 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 33 %  (meccanismo d'interazione sconosciuto)  maraviroc AUC ↓ 14 % maraviroc C <sub>12 h</sub> ↓ 10 % maraviroc C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir o maraviroc.

Medicinali per area terapeutica	Interazioni (meccanismo, se noto)	Raccomandazioni nel caso di somministrazione concomitante
<b>ANTIVIRALI HCV</b>		
<i>Inibitori della proteasi NS3/4A (IP)</i>		
<b>boceprevir</b> (raltegravir 400 mg dose singola)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↓ 25 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (meccanismo d'interazione sconosciuto)	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir o boceprevir.
<b>ANTIMICROBICI</b>		
<i>Antimicobatterici</i>		
<b>rifampicina</b> (raltegravir 400 mg dose singola)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↓ 61 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (induzione dell'UGT1A1)	Rifampicina riduce i livelli plasmatici di raltegravir. Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante con rifampicina, può essere preso in considerazione il raddoppio della dose di raltegravir (vedere paragrafo 4.4).
<b>SEDATIVI</b>		
<b>midazolam</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir o di midazolam.  Questi risultati indicano che raltegravir non è un induttore o un inibitore del CYP3A4; è pertanto atteso che raltegravir non interferisca con la farmacocinetica dei medicinali substrati del CYP3A4.
<b>ANTIACIDI CONTENENTI CATIONI METALLICI</b>		
<b>antiacido contenente idrossido di alluminio e di magnesio</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↓ 63 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 44 %  <u>2 ore prima di raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↓ 56 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 51 %  <u>2 ore dopo raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↓ 57 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 24 %  <u>6 ore prima di raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↓ 50 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  <u>6 ore dopo raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↓ 49 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  (chelazione di cationi metallici)	Antiacidi contenenti alluminio e magnesio riducono i livelli plasmatici di raltegravir. Non è raccomandata la somministrazione concomitante di raltegravir con antiacidi contenenti alluminio e/o magnesio.

<b>Medicinali per area terapeutica</b>	<b>Interazioni</b> (meccanismo, se noto)	<b>Raccomandazioni nel caso di somministrazione concomitante</b>
<b>antiacido contenente carbonato di calcio</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 32 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 52 %  (chelazione di cationi metallici)	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir.
<b>Altri CATIONI METALLICI</b>		
<b>Sali di ferro</b>	Atteso: raltegravir AUC ↓  (chelazione di cationi metallici)	Si prevede che, somministrati contemporaneamente, i sali di ferro riducano i livelli plasmatici di raltegravir; l'assunzione di sali di ferro almeno due ore dopo la somministrazione di raltegravir può consentire di limitare questo effetto.
<b>H2 ANTAGONISTI E INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA</b>		
<b>omeprazolo</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↑ 24 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 51 %  (aumentata solubilità)	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir.
<b>famotidina</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↑ 6 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 60 %  (aumentata solubilità)	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir.
<b>CONTRACCETTIVI ORMONALI</b>		
<b>etinilestradiolo norelgestromin</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	Etinilestradiolo AUC ↓ 2 % Etinilestradiolo C <sub>max</sub> ↑ 6 % Norelgestromin AUC ↑ 14 % Norelgestromin C <sub>max</sub> ↑ 29 %	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir o dei contraccettivi ormonali (a base di estrogeni e/o progesterone).
<b>ANALGESICI OPIOIDI</b>		
<b>metadone</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	metadone AUC ↔ metadone C <sub>max</sub> ↔	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir o di metadone.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di raltegravir compresse masticabili in donne in gravidanza. Un ampio numero di dati in donne in gravidanza con esposizione a raltegravir 400 mg due volte al giorno durante il primo trimestre (più di 1.000 potenziali gravidanze esposte) non indica una tossicità malformativa. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Un moderato numero di dati in donne in gravidanza con esposizione a raltegravir 400 mg due volte al giorno durante il secondo e/o terzo trimestre (tra 300 e 1.000 potenziali gravidanze esposte) non indica un aumento del rischio di tossicità fetale/neonatale.

Raltegravir compresse masticabili deve essere usato durante la gravidanza solo se il beneficio atteso giustifica il potenziale rischio per il feto. Vedere paragrafo 4.2 per la dose raccomandata.

##### *Registro delle gravidanze con antiretrovirali*

Al fine di monitorare gli esiti materno-fetali delle pazienti che inavvertitamente sono state trattate con raltegravir in corso di gravidanza, è stato istituito un registro delle gravidanze delle pazienti in terapia con antiretrovirali. I medici sono invitati a registrare le pazienti in questo registro.

Come regola generale, quando si decide di usare agenti antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV in donne in gravidanza e di conseguenza per ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'HIV al neonato, si devono prendere in considerazione i dati relativi agli animali nonché l'esperienza clinica in donne in gravidanza al fine di caratterizzare la sicurezza per il feto.

#### Allattamento

Raltegravir/metaboliti sono escreti nel latte materno in quantità tali per cui effetti su neonati/lattanti sono probabili. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili negli animali hanno mostrato l'escrezione di raltegravir/metaboliti nel latte (per maggiori dettagli vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

#### Fertilità

Non è stato visto alcun effetto sulla fertilità in ratti maschi e femmine a dosi fino a 600 mg/kg/die che hanno dato luogo ad una esposizione 3 volte superiore all'esposizione che si ha con la dose raccomandata nell'uomo.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Durante il trattamento con regimi terapeutici comprendenti raltegravir, in alcuni pazienti è stato riportato capogiro. Il capogiro può alterare la capacità di alcuni pazienti di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici randomizzati raltegravir 400 mg due volte al giorno è stato somministrato in associazione a regimi di trattamento di base fissa o ottimizzata in adulti naïve al trattamento (N=547) e con esperienza di trattamento (N=462) per un massimo di 96 settimane. Altri 531 adulti naïve al trattamento hanno ricevuto raltegravir 1.200 mg una volta al giorno con emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato per un massimo di 96 settimane. Vedere paragrafo 5.1.

Le reazioni avverse riportate più frequentemente durante il trattamento sono state cefalea, nausea e dolore addominale. Le reazioni avverse gravi più frequentemente riportate sono state la sindrome da immunoricostruzione ed eruzione cutanea. I tassi d'interruzione della terapia con raltegravir negli studi clinici a causa di reazioni avverse sono stati pari al 5 % o inferiori.

La rabdomiolisi è stata una reazione avversa grave non comune segnalata nel corso dell'utilizzo post-marketing di raltegravir 400 mg due volte al giorno.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse considerate dai ricercatori essere in correlazione causale con raltegravir (da solo o in associazione con altra ART), così come le reazioni avverse emerse nell'esperienza post-marketing, sono di seguito elencate per classificazione per sistemi ed organi. Le frequenze sono definite come comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse Raltegravir (da solo o in associazione con altra ART)</b>
Infezioni ed infestazioni	Non comune	herpes genitale, follicolite, gastroenterite, herpes simplex, infezione da herpes virus, herpes zoster, influenza, ascesso linfonodale, mollusco contagioso, nasofaringite, infezione del tratto respiratorio superiore
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non comune	papilloma cutaneo
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	anemia, anemia sideropenica, dolore linfonodale, linfadenopatia, neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	sindrome da immunoricostruzione, ipersensibilità iatrogena, ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	diminuzione dell'appetito
	Non comune	cachessia, diabete mellito, dislipidemia, ipercolesterolemia, iperglicemia, iperlipidemia, iperfagia, aumento dell'appetito, polidipsia, disturbo del grasso corporeo
Disturbi psichiatrici	Comune	sogni anomali, insonnia, incubi, comportamento anormale, depressione
	Non comune	disturbo mentale, tentativo di suicidio, ansia, stato confusionale, umore depresso, depressione maggiore, insonnia mediana, umore alterato, attacco di panico, disturbi del sonno ideazione suicidaria, comportamento suicidario (particolarmente in pazienti con una storia preesistente di malattia psichiatrica)
Patologie del sistema nervoso	Comune	capogiro, cefalea, iperattività psicomotoria
	Non comune	amnesia, sindrome del tunnel carpale, disturbo cognitivo, disturbo dell'attenzione, capogiro posturale, disgeusia, ipersonnia, ipoestesia, letargia, alterazione della memoria, emicrania, neuropatia periferica, parestesia, sonnolenza, cefalea da tensione, tremore, scarsa qualità del sonno
Patologie dell'occhio	Non comune	alterazione visiva
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	vertigini
	Non comune	tinnito
Patologie cardiache	Non comune	palpitazioni, bradicardia sinusale, extrasistoli ventricolari
Patologie vascolari	Non comune	vampata di calore, ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	disfonia, epistassi, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	Comune	distensione addominale, dolore addominale, diarrea, flatulenza, nausea, vomito, dispepsia

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse Raltegravir (da solo o in associazione con altra ART)</b>
	Non comune	gastrite, fastidio a livello dell'addome, dolore nella parte superiore dell'addome, dolorabilità addominale, fastidio a livello anorettale, costipazione, bocca secca, fastidio a livello epigastrico, duodenite erosiva, eruttazione, malattia da reflusso gastroesofageo, gengivite, glossite, odinofagia, pancreatite acuta, ulcera peptica, emorragia rettale
Patologie epatobiliari	Non comune	epatite, steatosi epatica, epatite alcolica, insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	eruzione cutanea
	Non comune	acne, alopecia, dermatite acneiforme, cute secca, eritema, atrofia dei tessuti del viso, iperidrosi, lipoatrofia, lipodistrofia acquisita, lipoipertrofia, sudorazioni notturne, prurigo, prurito, prurito generalizzato, <i>rash</i> maculare, <i>rash</i> maculopapulare, <i>rash</i> pruriginoso, lesione cutanea, orticaria, xeroderma, sindrome di Stevens Johnson, eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	artralgia, artrite, dolore dorsale, dolore al fianco, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore al collo, osteopenia, dolore alle estremità, tendinite, rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	Non comune	insufficienza renale, nefrite, nefrolitiasi, nicturia, cisti renale, compromissione renale, nefrite tubulointerstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	disfunzione erettile, ginecomastia, sintomi della menopausa
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	astenia, affaticamento, piressia
	Non comune	fastidio a livello del torace, brividi, edema facciale, aumento del tessuto adiposo, sensazione di nervosismo, malessere, massa sottomandibolare, edema periferico, dolore
Esami diagnostici	Comune	aumento della alanina aminotransferasi, linfociti atipici, aumento della aspartato aminotransferasi, aumento dei trigliceridi ematici, aumento della lipasi, aumento della amilasi pancreatica ematica



<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse Raltegravir (da solo o in associazione con altra ART)</b>
	Non comune	diminuzione della conta assoluta dei neutrofili, aumento della fosfatasi alcalina, diminuzione della albumina ematica, aumento della amilasi ematica, aumento della bilirubina ematica, aumento del colesterolo ematico, aumento della creatinina ematica, aumento della glicemia, aumento della azotemia, aumento della creatinfosfochinasi, aumento della glicemia a digiuno, presenza di glucosio nelle urine, aumento delle lipoproteine ad alta densità, aumento del Rapporto Internazionale Normalizzato, aumento delle lipoproteine a bassa densità, diminuzione del numero delle piastrine, presenza di eritrociti nelle urine, aumento della circonferenza della vita, aumento di peso, diminuzione della conta dei leucociti
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	sovradosaggio accidentale

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono stati riportati casi di cancro in pazienti con esperienza di trattamento e in pazienti naïve al trattamento che hanno iniziato raltegravir in associazione con altri agenti antiretrovirali. I tipi e le incidenze delle specifiche neoplasie sono stati quelli previsti nella popolazione con immunodeficienza severa. Il rischio di sviluppare cancro in questi studi è stato simile sia nei gruppi che ricevevano raltegravir che nei gruppi di confronto.

In pazienti trattati con raltegravir sono state osservate alterazioni di Grado 2-4 dei valori di laboratorio della creatininchinasi. Sono state riportate miopatia e rabdomiolisi. Usare con cautela in pazienti che hanno avuto miopatia o rabdomiolisi in passato o hanno qualsiasi condizione predisponente compresi altri medicinali associati con queste condizioni (vedere paragrafo 4.4).

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, patologia da HIV avanzata o esposizione a lungo termine a terapia antiretrovirale combinata (CART). La frequenza non è nota (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti affetti da HIV con grave deficienza immunitaria al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Per ognuna delle seguenti reazioni avverse cliniche si è verificato almeno un caso grave: herpes genitale, anemia, sindrome da immunoricostruzione, depressione, disturbo mentale, tentativo di suicidio, gastrite, epatite, insufficienza renale, sovradosaggio accidentale.

Negli studi clinici effettuati in pazienti con esperienza di trattamento, l'eruzione cutanea, indipendentemente dalla causalità, è stata osservata più comunemente con i regimi terapeutici contenenti raltegravir e darunavir rispetto a quelli contenenti raltegravir senza darunavir o darunavir senza raltegravir. L'eruzione cutanea considerata dallo sperimentatore farmaco-correlata si è verificata con tassi di incidenza simili. I tassi di incidenza di eruzione cutanea (da tutte le causalità) aggiustati per esposizione sono stati rispettivamente 10,9, 4,2 e 3,8 per 100 pazienti-anno (PYR); e per l'eruzione cutanea farmaco-correlata sono stati rispettivamente 2,4, 1,1 e 2,3 per 100 pazienti-

anno. Le eruzioni cutanee osservate negli studi clinici sono state di gravità da lieve a moderata e non hanno causato l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.4).

#### *Pazienti coinfezzati con virus dell'epatite B e/o dell'epatite C*

Negli studi clinici, ci sono stati 79 pazienti con coinfezione da epatite B, 84 con coinfezione da epatite C e 8 pazienti con coinfezione da epatite B e C che sono stati trattati con raltegravir in associazione con altri agenti per l'HIV-1. In generale, il profilo di sicurezza di raltegravir in pazienti con coinfezione da virus dell'epatite B e/o dell'epatite C è stato simile a quello di pazienti senza coinfezione da virus dell'epatite B e/o dell'epatite C, sebbene la frequenza di anomalie nei valori di AST e ALT sia stata relativamente più alta nel sottogruppo con coinfezione da virus dell'epatite B e/o dell'epatite C.

A 96 settimane, in pazienti con esperienza di trattamento, alterazioni di Grado 2 o maggiori dei valori di laboratorio di AST, ALT o bilirubina totale, indicative di un peggioramento di grado dal basale, si sono verificate rispettivamente nel 29 %, 34 % e 13 % dei pazienti coinfezzati trattati con raltegravir, in confronto all'11 %, 10 % e 9 % di tutti gli altri pazienti trattati con raltegravir. A 240 settimane in pazienti naïve al trattamento, alterazioni di Grado 2 o maggiori dei valori di laboratorio di AST, ALT o bilirubina totale, indicative di un peggioramento di grado dal basale, si sono verificate rispettivamente nel 22 %, 44 % e 17 % dei pazienti coinfezzati trattati con raltegravir in confronto al 13 %, 13 % e 5 % di tutti gli altri pazienti trattati con raltegravir.

#### Popolazione pediatrica

##### *Bambini e adolescenti da 2 a 18 anni di età*

Nell'IMPAACT P1066 raltegravir in associazione con altri agenti antiretrovirali è stato studiato in 126 bambini e adolescenti da 2 a 18 anni di età con infezione da HIV-1 con esperienza di trattamento antiretrovirale (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Dei 126 pazienti, 96 hanno ricevuto la dose raccomandata di raltegravir.

In questi 96 bambini e adolescenti, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse correlate al farmaco fino alla settimana 48 sono stati paragonabili a quelli osservati negli adulti.

Un paziente ha avuto iperattività psicomotoria, comportamento anormale e insonnia, reazioni avverse cliniche di Grado 3 correlate al farmaco; un paziente ha avuto una grave eruzione cutanea allergica di Grado 2 correlata al farmaco.

Un paziente ha avuto alterazioni negli esami di laboratorio correlate al farmaco, di Grado 4 dei valori di AST e di Grado 3 dei valori di ALT, che sono state considerate gravi.

##### *Lattanti e bambini da 4 settimane a meno di 2 anni di età*

Nello studio IMPAACT P1066 raltegravir in associazione con altri antiretrovirali è stato studiato anche in 26 lattanti e bambini con almeno 4 settimane di vita ed età inferiore a 2 anni con infezione da HIV-1 (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

In questi 26 lattanti e bambini, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse correlate al farmaco fino alla settimana 48 erano comparabili a quelli osservati negli adulti.

Un paziente ha avuto una grave eruzione cutanea allergica di Grado 3 correlata al farmaco, che ha portato all'interruzione del trattamento.

##### *Neonati esposti ad HIV-1*

Nello studio IMPAACT P1110 (vedere paragrafo 5.2) i lattanti eleggibili avevano almeno 37 settimane di gestazione e avevano un peso di almeno 2 kg. Sedici (16) neonati hanno ricevuto 2 dosi di Isentress nelle prime 2 settimane di vita e 26 neonati hanno ricevuto una dose giornaliera per 6 settimane; tutti sono stati seguiti per 24 settimane. Non ci sono state reazioni avverse cliniche correlate al farmaco, e si sono verificate tre reazioni avverse di laboratorio correlate al farmaco (una

neutropenia transitoria di Grado 4 in un soggetto che riceveva zidovudina per prevenire la trasmissione materno-fetale (Prevention of Mother To Child Transmission, PMTCT), e due aumenti di bilirubina (rispettivamente, di Grado 1 e Grado 2) considerate come non gravi e che non richiedono terapia specifica).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento di un sovradosaggio di raltegravir.

In caso di sovradosaggio, è ragionevole fare uso delle comuni misure di supporto, ad es. rimuovere il materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, monitorare clinicamente il paziente (incluso un tracciato ECG) e istituire terapia di supporto qualora necessario. Va tenuto presente che, per l'uso clinico, raltegravir si presenta come sale di potassio. La dializzabilità di raltegravir non è nota.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori dell'integrasi, codice ATC: J05AJ01.

#### Meccanismo d'azione

Raltegravir è un inibitore dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi attivo contro il virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1). Raltegravir inibisce l'attività catalitica dell'integrasi, un enzima codificato dell'HIV necessario per la replicazione virale. L'inibizione dell'integrasi previene l'inserimento covalente, o integrazione, del genoma dell'HIV nel genoma della cellula ospite. I genomi dell'HIV che non riescono ad integrarsi non possono indurre la produzione di nuove particelle virali infettive, pertanto l'inibizione dell'integrazione previene la propagazione dell'infezione virale.

#### Attività antivirale *in vitro*

Raltegravir a concentrazioni di  $31 \pm 20$  nM ha determinato un'inibizione del 95 % ( $IC_{95}$ ) della replicazione dell'HIV-1 (rispetto ad una coltura infettata dal virus e non trattata) in colture di cellule linfoidi T umane infettate con una linea cellulare della variante H9IIIIB dell'HIV-1 adattata. Inoltre, raltegravir ha inibito la replicazione virale in colture di cellule mononucleate di sangue periferico umano attivate con mitogeni ed infettate con diversi isolati clinici primari di HIV-1 che hanno incluso isolati da 5 sottotipi non-B e isolati resistenti ad inibitori della trascrittasi inversa ed a inibitori della proteasi. In un test di ciclo singolo di infezione, raltegravir ha inibito l'infezione di 23 isolati di HIV rappresentanti 5 sottotipi non-B e 5 forme ricombinanti circolanti con una  $IC_{50}$  variabile da 5 a 12 nM.

#### Resistenza

La maggior parte dei virus isolati da pazienti che non rispondevano a raltegravir presentava un grado elevato di resistenza a raltegravir, da riferirsi alla comparsa di due o più mutazioni nell'integrasi. La gran parte aveva una mutazione chiave a livello dell'aminoacido 155 (N155 modificato in H), dell'aminoacido 148 (Q148 modificato in H, K o R) o dell'aminoacido 143 (Y143 modificato in H, C o R), insieme con una o più mutazioni aggiuntive a carico dell'integrasi (ad es. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Le mutazioni chiave riducono la sensibilità virale a

raltegravir ed il sommarsi di altre mutazioni determina un'ulteriore riduzione della sensibilità a raltegravir. Fattori che riducevano la probabilità di sviluppare resistenza hanno compreso una più bassa carica virale al basale e l'uso di altri agenti antiretrovirali attivi. Le mutazioni che conferiscono resistenza a raltegravir in genere conferiscono anche resistenza all'inibitore dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi elvitegravir. Le mutazioni a livello dell'aminoacido 143 conferiscono una maggiore resistenza a raltegravir rispetto a elvitegravir e la mutazione E92Q conferisce maggiore resistenza a elvitegravir rispetto a raltegravir. I virus che presentano una mutazione a livello dell'aminoacido 148, insieme a una o più mutazioni che determinano resistenza a raltegravir, possono avere anche una resistenza clinicamente significativa a dolutegravir.

### Esperienza clinica

L'evidenza dell'efficacia di raltegravir si basava sull'analisi dei dati di due studi clinici di 96 settimane, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2, Protocolli 018 e 019) in pazienti adulti con infezione da HIV-1 con esperienza di trattamento antiretrovirale e sull'analisi dei dati di uno studio di 240 settimane, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo (STARTMRK, Protocollo 021) in pazienti adulti con infezione da HIV-1 naïve al trattamento antiretrovirale.

### Efficacia

#### *Pazienti adulti con esperienza di trattamento*

Con BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2 (studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo) sono state valutate la sicurezza e l'attività antiretrovirale di raltegravir 400 mg due volte al giorno vs placebo in associazione con una terapia di base ottimizzata (OBT), in pazienti infettati da HIV, di età superiore o uguale a 16 anni, con resistenza documentata ad almeno un medicinale di ciascuna delle 3 classi di terapie antiretrovirali (NRTI, NNRTI, PI). Prima della randomizzazione, l'OBT era stata impostata dal ricercatore sulla base dell'anamnesi dei trattamenti precedenti effettuati dal paziente, così come sui test di resistenza virale genotipica e fenotipica al basale.

I dati demografici dei pazienti (sesso, età e razza) e le caratteristiche al basale erano confrontabili fra i due gruppi che ricevevano raltegravir 400 mg due volte al giorno e placebo. I pazienti avevano una precedente esposizione ad un numero mediano di 12 trattamenti antiretrovirali per una durata mediana di 10 anni. Nell'OBT è stato usato un numero mediano di 4 ART.

#### *Risultati dell'analisi a 48 settimane e a 96 settimane*

Gli esiti durevoli (alla settimana 48 e alla settimana 96) dei pazienti trattati con la dose raccomandata di raltegravir 400 mg due volte al giorno relativi agli studi BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2 valutati globalmente sono mostrati nella Tabella 4.

**Tabella 4**  
**Risultati di efficacia alle settimane 48 e 96**

BENCHMRK 1 e 2 raggruppati	48 settimane		96 settimane	
	Raltegravir 400 mg due volte al giorno + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg due volte al giorno + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
<b>Parametro</b>				
<b>Percentuale con HIV-RNA &lt; 400 copie/mL (IC 95 %)</b>				
Tutti i pazienti <sup>†</sup>	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 copie/mL	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 copie/mL	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Conta CD4 ≤ 50 cell/mm <sup>3</sup>	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)

> 50 e ≤ 200 cell/mm <sup>3</sup>	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 cell/mm <sup>3</sup>	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
<b>Punteggio di sensibilità (GSS)<sup>§</sup></b>				
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 o più	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
<b>Percentuale con HIV-RNA &lt; 50 copie/mL (IC 95 %)</b>				
Tutti i pazienti <sup>†</sup>	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 copie/mL	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 copie/mL	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Conta CD4 ≤ 50 cell/mm <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 e ≤ 200 cell/mm <sup>3</sup>	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 cell/mm <sup>3</sup>	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
<b>Punteggio di sensibilità (GSS)<sup>§</sup></b>				
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 o più	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
<b>Variatione media cellule CD4 (IC 95 %), cell/mm<sup>3</sup></b>				
Tutti i pazienti <sup>‡</sup>	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 copie/mL	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 copie/mL	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Conta CD4 ≤ 50 cell/mm <sup>3</sup>	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 e ≤ 200 cell/mm <sup>3</sup>	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 cell/mm <sup>3</sup>	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
<b>Punteggio di sensibilità (GSS)<sup>§</sup></b>				
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 o più	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

<sup>†</sup> Non aver completato è considerato un fallimento: i pazienti che hanno sospeso prematuramente il trattamento sono stati di conseguenza registrati come fallimento. Viene riportata la percentuale di pazienti che hanno risposto alla terapia con intervallo di confidenza del 95 %.

<sup>‡</sup> Nell'analisi per fattori prognostici, in caso di fallimento virologico è stato applicato l'approccio *carry-forward* per le percentuali < 400 e 50 copie/mL. Per le variazioni medie dei CD4, in caso di fallimento virologico è stato applicato l'approccio *baseline-carry-forward*.

<sup>§</sup> Il punteggio di sensibilità genotipica (GSS) è stato definito come il totale delle ART per os presenti nella terapia di base ottimizzata (OBT) al quale l'isolato virale del paziente aveva mostrato sensibilità genotipica sulla base del test di resistenza genotipica. L'uso di enfuvirtide nell'ambito della OBT in pazienti naïve per enfuvirtide è stato contato come un medicinale attivo della OBT. Allo stesso modo, l'uso di darunavir nell'ambito della OBT in pazienti naïve per darunavir è stato contato come un medicinale attivo della OBT.

Raltegravir ha ottenuto risposte virologiche (utilizzando l'approccio Non Completato=Fallimento) di HIV RNA < 50 copie/mL nel 61,7 % dei pazienti alla settimana 16, e nel 62,1 % alla settimana 48 e nel 57,0 % alla settimana 96. Alcuni pazienti hanno avuto un rimbalzo virologico tra la settimana 16 e la settimana 96. Fattori associati con il fallimento terapeutico includono alta carica virale al basale e OBT che non comprendeva almeno un potente agente farmacologico attivo.

### Switch a raltegravir

Gli studi SWITCHMRK 1 e 2 (Protocolli 032 e 033) hanno valutato pazienti con infezione da HIV che ricevevano terapia soppressiva (HIV RNA < 50 copie/mL allo screening; regime stabile > 3 mesi) con lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 compresse due volte al giorno più almeno 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa e randomizzati 1:1 per continuare con lopinavir (+) ritonavir 2 compresse due volte al giorno (n=174 e n=178, rispettivamente) o sostituire lopinavir (+) ritonavir con raltegravir 400 mg due volte al giorno (n=174 e n=176, rispettivamente). I pazienti con una storia pregressa di fallimento virologico non sono stati esclusi e il numero delle precedenti terapie antiretrovirali non è stato limitato.

Questi studi sono stati conclusi dopo l'analisi primaria di efficacia alla settimana 24 perché non hanno dimostrato la non inferiorità di raltegravir rispetto a lopinavir (+) ritonavir. In entrambi gli studi alla settimana 24, la soppressione di HIV RNA a meno di 50 copie/mL è stata mantenuta nell' 84,4 % dei pazienti del gruppo trattato con raltegravir rispetto al 90,6 % dei pazienti del gruppo trattato con lopinavir (+) ritonavir (utilizzando l'approccio Non completato = Fallimento). Vedere il paragrafo 4.4 per quanto riguarda la necessità di somministrare raltegravir con altri due agenti attivi.

#### *Pazienti adulti naïve al trattamento*

STARTMRK (studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo) ha valutato il profilo di sicurezza e l'attività antiretrovirale di raltegravir 400 mg assunto due volte al giorno rispetto al trattamento con efavirenz 600 mg preso al momento di coricarsi, in combinazione con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato, in pazienti con infezione da HIV naïve al trattamento con HIV RNA > 5.000 copie/mL. La randomizzazione è stata stratificata in base ai livelli di HIV RNA ( $\leq 50.000$  copie/mL; e  $> 50.000$  copie/mL) e al test dell'epatite B o C (positivo o negativo).

Il profilo demografico dei pazienti (sesso, età e razza) e le caratteristiche al basale sono risultati confrontabili tra il gruppo trattato con raltegravir 400 mg due volte al giorno ed il gruppo trattato con efavirenz 600 mg prima di coricarsi.

#### *Risultati dell'analisi a 48 settimane e a 240 settimane*

Rispetto all'endpoint primario di efficacia, la proporzione dei pazienti che hanno raggiunto valori di HIV RNA < 50 copie/mL alla settimana 48 è stata di 241/280 (86,1 %) nel gruppo trattato con raltegravir e 230/281 (81,9 %) nel gruppo trattato con efavirenz. La differenza di trattamento (raltegravir - efavirenz) è stata del 4,2 % con associato un IC 95% (-1,9, 10,3) che stabiliva che raltegravir è non inferiore a efavirenz (valore di p per non inferiorità < 0,001). Alla settimana 240 la differenza di trattamento (raltegravir - efavirenz) è stata del 9,5 % con associato un IC 95% (1,7, 17,3). Gli esiti alla settimana 48 e alla settimana 240 per i pazienti trattati con la dose raccomandata di raltegravir 400 mg due volte al giorno derivanti dallo STARTMRK sono riassunti nella Tabella 5.

**Tabella 5**  
**Risultati di efficacia alle settimane 48 e 240**

Studio STARTMRK	48 settimane		240 settimane	
	Raltegravir 400 mg due volte al giorno (N = 281)	Efavirenz 600 mg al momento di coricarsi (N = 282)	Raltegravir 400 mg due volte al giorno (N = 281)	Efavirenz 600 mg al momento di coricarsi (N = 282)
<b>Percentuale con HIV-RNA &lt; 50 copie/mL (IC 95 %)</b>				
Tutti i pazienti <sup>†</sup>	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 copie/mL	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
$\leq 100.000$ copie/mL	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Conta CD4 $\leq 50$ cellule/mm <sup>3</sup>	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 e	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
$\leq 200$ cellule/mm <sup>3</sup>				
> 200 cellule/mm <sup>3</sup>	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Sottotipo virale Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Clade non B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
<b>Variatione media cellule CD4 (IC 95 %), cellule/mm<sup>3</sup></b>				
Tutti i pazienti <sup>‡</sup>	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 copie/mL	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)

Studio STARTMRK Parametro	48 settimane		240 settimane	
	Raltegravir 400 mg due volte al giorno (N = 281)	Efavirenz 600 mg al momento di coricarsi (N = 282)	Raltegravir 400 mg due volte al giorno (N = 281)	Efavirenz 600 mg al momento di coricarsi (N = 282)
≤ 100.000 copie/mL	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Conta CD4 ≤ 50 cellule/mm <sup>3</sup>	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 e	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
≤ 200 cellule/mm <sup>3</sup>				
> 200 cellule/mm <sup>3</sup>	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Sottotipo virale Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Clade non B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Non aver completato è considerato un fallimento: i pazienti che hanno interrotto prematuramente il trattamento sono stati considerati di conseguenza come fallimento. Viene riportata la percentuale di pazienti che hanno risposto alla terapia con un intervallo di confidenza del 95 %.

‡ Nell'analisi per fattori prognostici, nei casi di fallimento virologico è stato applicato l'approccio *carry-forward* per le percentuali < 50 e 400 copie/mL. Per le variazioni medie dei CD4, nei casi di fallimento virologico è stato applicato l'approccio *baseline-carry-forward*.

Note: l'analisi è basata su tutti i dati disponibili.

Raltegravir ed efavirenz sono stati somministrati con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato.

### Popolazione pediatrica

#### Bambini e adolescenti da 2 a 18 anni di età

IMPAACT P1066 è uno studio di fase I/II in aperto multicentrico per valutare il profilo farmacocinetico, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di raltegravir in bambini con infezione da HIV. In questo studio sono stati arruolati 126 bambini e adolescenti da 2 a 18 anni di età con esperienza di trattamento. I pazienti sono stati stratificati per età, arruolando prima gli adolescenti e poi successivamente i bambini più piccoli. I pazienti hanno ricevuto la formulazione in compresse da 400 mg (da 6 a 18 anni di età) o la formulazione in compresse masticabili (da 2 a meno di 12 anni di età). Raltegravir è stato somministrato con un regime terapeutico di base ottimizzato.

La fase iniziale di *dose finding* comprendeva una valutazione farmacocinetica intensiva. La selezione della dose era basata sul raggiungimento di un'esposizione plasmatica a raltegravir e una concentrazione di valle simili a quelle viste negli adulti, e un accettabile profilo di sicurezza nel breve termine. Dopo la selezione della dose, ulteriori pazienti sono stati arruolati per una valutazione a lungo termine di sicurezza, tollerabilità ed efficacia. Dei 126 pazienti, 96 hanno ricevuto la dose raccomandata di raltegravir (vedere paragrafo 4.2).

**Tabella 6**  
**Caratteristiche al basale e risultati di efficacia alle settimane 24 e 48 dello studio**  
**IMPAACT P1066 (da 2 a 18 anni di età)**

Parametro	Popolazione con dose finale	
	N=96	
<b>Dati demografici</b>		
Età (anni), mediana [range]	13 [2 - 18]	
Sesso maschile	49 %	
<b>Razza</b>		
Caucasica	34 %	
Nera	59 %	
<b>Caratteristiche al basale</b>		
HIV-1 RNA plasmatico (log <sub>10</sub> copie/mL), media [range]	4,3 [2,7 - 6]	
Conta delle cellule CD4 (cellule/mm <sup>3</sup> ), mediana [range]	481 [0 - 2.361]	
Percentuale di CD4, mediana [range]	23,3 % [0 - 44]	
HIV-1 RNA >100.000 copie/mL	8 %	
HIV categoria B o C secondo la classificazione CDC	59 %	
<b>Precedente uso di ART per classe</b>		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
	<b>Settimana 24</b>	<b>Settimana 48</b>
<b>Risposta</b>		
Raggiungimento di riduzione rispetto al basale $\geq 1$ log <sub>10</sub> di HIV RNA o <400 copie/mL	72 %	79 %
Raggiungimento di HIV RNA <50 copie/mL	54 %	57 %
Aumento medio della conta delle cellule CD4 (%) rispetto al basale	119 cellule/mm <sup>3</sup> (3,8 %)	156 cellule/mm <sup>3</sup> (4,6 %)

*Lattanti e bambini da 4 settimane a meno di 2 anni di età*

Nello studio IMPAACT P1066 sono stati arruolati anche lattanti e bambini da almeno 4 settimane di vita a meno di 2 anni di età con infezione da HIV precedentemente trattati con terapia antiretrovirale in via profilattica per prevenire la trasmissione da madre a figlio (PMTCT) e/o come terapia antiretrovirale di combinazione per il trattamento dell'infezione da HIV. Raltegravir è stato somministrato nella formulazione granulato per sospensione orale, indipendentemente dall'assunzione di cibo, in associazione con una terapia di base ottimizzata che comprendeva lopinavir più ritonavir in due terzi dei pazienti.



**Tabella 7**

**Caratteristiche al basale e risultati di efficacia alle settimane 24 e 48 dello studio IMPAACT P1066 (da 4 settimane a meno di 2 anni di età)**

Parametro	N=26	
<b>Dati demografici</b>		
Età (settimane), mediana [range]	28 [4-100]	
Sesso maschile	65%	
<b>Razza</b>		
Caucasica	8%	
Nera	85%	
<b>Caratteristiche al basale</b>		
HIV-1 RNA plasmatico (log <sub>10</sub> copie/mL), media [range]	5,7 [3,1-7]	
Conta delle cellule CD4 (cellule/mm <sup>3</sup> ), mediana [range]	1.400 [131-3.648]	
Percentuale di CD4, mediana [range]	18,6% [3,3-39,3]	
HIV-1 RNA >100.000 copie/mL	69%	
HIV categoria B o C secondo la classificazione CDC	23%	
<b>Precedente uso di ART per classe</b>		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
<b>Risposta</b>	<b>Settimana 24</b>	<b>Settimana 48</b>
Raggiungimento di riduzione rispetto al basale $\geq 1 \log_{10}$ di HIV RNA o <400 copie/mL	91%	85%
Raggiungimento di HIV RNA <50 copie/mL	43%	53%
Aumento medio della conta delle cellule CD4 (%) rispetto al basale	500 cellule/mm <sup>3</sup> (7,5%)	492 cellule/mm <sup>3</sup> (7,8%)
<b>Fallimento virologico</b>	<b>Settimana 24</b>	<b>Settimana 48</b>
Non responder	0	0
Rebounder	0	4
Numero con genotipo disponibile*	0	2

\*Un paziente presentava una mutazione in posizione 155.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Raltegravir viene rapidamente assorbito, con un  $t_{max}$  di circa 3 ore post dose, sulla base di quanto dimostrato in volontari sani, che hanno assunto a digiuno dosi orali singole di raltegravir. La AUC e la  $C_{max}$  di raltegravir aumentano proporzionalmente alla dose nell'ambito di un range di dose da 100 mg a 1.600 mg. La  $C_{12h}$  aumenta proporzionalmente alla dose nell'ambito di un range di dose da 100 mg a 800 mg, ed aumenta in modo leggermente meno che proporzionale rispetto alla dose nel range di dose da 100 mg a 1.600 mg. Nei pazienti la proporzionalità della dose non è stata stabilita.

Con una dose di due volte al giorno, lo stato stazionario dei parametri farmacocinetici viene raggiunto rapidamente, entro circa i primi 2 giorni di trattamento. L'AUC e la  $C_{max}$  evidenziano poco o nessun accumulo, mentre nella  $C_{12h}$  si evidenzia un lieve accumulo. La biodisponibilità assoluta di raltegravir non è stata stabilita.

Raltegravir può essere assunto con o senza cibo. Negli studi pilota di efficacia e sicurezza su pazienti positivi per l'HIV, raltegravir è stato somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo. La somministrazione di dosi multiple di raltegravir in seguito ad un pasto moderatamente ricco di grassi non ha alterato l'AUC in modo clinicamente significativo, con un aumento del 13 % rispetto all'assunzione a digiuno. La  $C_{12h}$  di raltegravir è risultata più elevata del 66 % e la  $C_{max}$  è risultata più elevata del 5% dopo un pasto moderatamente ricco di grassi rispetto all'assunzione a digiuno. La somministrazione di raltegravir dopo un pasto ricco di grassi ha aumentato l'AUC e la  $C_{max}$  di circa

2 volte ed ha aumentato la  $C_{12h}$  di 4,1 volte. La somministrazione di raltegravir dopo un pasto scarsamente ricco di grassi ha ridotto l'AUC e la  $C_{max}$  rispettivamente del 46 % e del 52 %; la  $C_{12h}$  è rimasta sostanzialmente immodificata. Ciò che appare è che il cibo aumenta la variabilità farmacocinetica rispetto al digiuno.

Globalmente, è stata osservata una considerevole variabilità nella farmacocinetica di raltegravir. Per la  $C_{12h}$  osservata nei BENCHMRK 1 e 2, il coefficiente di variazione (CV) per la variabilità inter-individuale è pari al 212%, mentre il CV per la variabilità intra-individuale è pari al 122%. Fonti di variabilità possono includere differenze nella assunzione concomitante di cibo e di medicinali.

### Distribuzione

Raltegravir si lega alle proteine plasmatiche umane per circa l'83% in un *range* di concentrazioni da 2 a 10  $\mu$ M.

Raltegravir ha attraversato facilmente la placenta nel ratto, ma non è penetrato nel cervello in quantità rilevabili.

In due studi in pazienti con infezione da HIV-1 che ricevevano raltegravir 400 mg due volte al giorno, raltegravir era prontamente rilevato nel liquido cerebrospinale. Nel primo studio (n=18), la concentrazione mediana nel liquido cerebrospinale era il 5,8 % (*range* da 1 a 53,5 %) della corrispondente concentrazione plasmatica. Nel secondo studio (n=16), la concentrazione mediana nel liquido cerebrospinale era il 3 % (*range* da 1 a 61 %) della corrispondente concentrazione plasmatica. Queste proporzioni mediane sono approssimativamente da 3 a 6 volte inferiori rispetto alla frazione libera di raltegravir nel plasma.

### Biotrasformazione ed escrezione

L'emivita terminale apparente di raltegravir è di circa 9 ore con una più breve fase  $\alpha$  dell'emivita (circa 1 ora) che vale per la maggior parte dell'AUC. In seguito alla somministrazione di una dose orale di raltegravir radiomarcato, circa il 51 % ed il 32 % della dose è stato escreto rispettivamente nelle feci e nelle urine. Nelle feci era presente solo raltegravir, la maggior parte del quale è probabilmente derivata dall'idrolisi di raltegravir-glucuronide escreto nella bile, come osservato negli studi preclinici. Due componenti, identificati come raltegravir e raltegravir-glucuronide, sono stati rilevati nelle urine in una quantità di circa il 9 % ed il 23 % rispettivamente della dose. La principale entità circolante è stata raltegravir ed ha rappresentato circa il 70 % della radioattività totale; la rimanente radioattività rilevata nel plasma era rappresentata da raltegravir-glucuronide. Studi con l'uso di isoforme selettive di inibitori chimici e UDP-glucuronosiltransferasi (UGT) espresse da cDNA mostrano che l'UGT1A1 è l'enzima principale responsabile per la formazione di raltegravir-glucuronide. Ciò indica che il meccanismo principale della clearance di raltegravir nell'uomo è la glucuronidazione mediata da UGT1A1.

### *Polimorfismo della UGT1A1*

In un confronto di 30 soggetti con genotipo \*28/\*28 vs 27 soggetti con genotipo del tipo selvatico, il rapporto delle medie geometriche (IC 90 %) dell'AUC è stato 1,41 (0,96-2,09) ed il rapporto delle medie geometriche della  $C_{12h}$  è stato 1,91 (1,43-2,55). Un aggiustamento della dose non è considerato necessario in soggetti con attività UGT1A1 dovuta a polimorfismo genetico.

### Popolazioni speciali

#### *Popolazione pediatrica*

In base ad uno studio di confronto sulle formulazioni effettuato su adulti volontari sani, la compressa masticabile e il granulato per sospensione orale hanno una biodisponibilità orale più alta rispetto alla compressa da 400 mg. In questo studio, la somministrazione della compressa masticabile con un pasto ricco di grassi ha portato a una riduzione media del 6 % dell'AUC, una riduzione del 62 % della  $C_{max}$  e un aumento del 188 % della  $C_{12h}$  rispetto alla somministrazione a digiuno. La somministrazione della compressa masticabile con un pasto ricco di grassi non influenza la farmacocinetica di

raltegravir in modo clinicamente significativo e la compressa masticabile può essere somministrata indipendentemente dall'assunzione di cibo. L'effetto del cibo sulla formulazione in granulato per sospensione orale non è stato studiato.

La Tabella 8 mostra i parametri farmacocinetici relativi alla compressa da 400 mg, alla compressa masticabile e al granulato per sospensione orale in base al peso corporeo.

**Tabella 8: IMPAACT P1066 parametri farmacocinetici di raltegravir in seguito alla somministrazione delle dosi riportate nel paragrafo 4.2 (esclusi i neonati)**

Peso corporeo	Formulazione	Dose	N*	Media geometrica (%CV) <sup>†</sup> AUC <sub>0-12 h</sub> (μM•h)	Media geometrica (%CV) <sup>†</sup> C <sub>12 h</sub> (nM)
≥ 25 kg	compressa rivestita con film	400 mg due volte al giorno	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	compressa masticabile	dose basata sul peso, vedere la Tabella 1 relativa al dosaggio	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
da 11 kg a meno di 25 kg	compressa masticabile	dose basata sul peso, vedere la Tabella 2 relativa al dosaggio	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
da 3 kg a meno di 20 kg	sospensione orale	dose basata sul peso, vedere la tabella di dosaggio per il granulato per sospensione orale	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

\*Numero di pazienti con risultati di farmacocinetica (PK) intensiva alla dose finale raccomandata.  
<sup>†</sup>Coefficiente geometrico di variazione.

#### Anziani

Non è stato rilevato un effetto clinicamente significativo dell'età sulla farmacocinetica di raltegravir in soggetti sani e in pazienti con infezione da HIV-1, nell'ambito del *range* di età studiato (19-84 anni, con un numero limitato di individui di età superiore ai 65 anni).

#### Sesso, razza e BMI

Negli adulti non sono state rilevate differenze farmacocinetiche clinicamente importanti attribuibili a sesso, razza o indice di massa corporea (BMI).

#### Compromissione renale

La clearance renale del medicinale non modificato rappresenta una piccola parte della via di eliminazione. Negli adulti non sono state evidenziate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica tra pazienti con insufficienza renale grave e soggetti sani (vedere paragrafo 4.2). Poiché non è noto in che misura raltegravir possa essere dializzato, la somministrazione deve essere evitata prima di una sessione di dialisi.

#### Compromissione epatica

Raltegravir viene eliminato nel fegato, principalmente tramite glucuronidazione. Negli adulti non sono state evidenziate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica tra pazienti con una insufficienza epatica moderata e soggetti sani. L'effetto di una insufficienza epatica grave sulla farmacocinetica di raltegravir non è stato studiato (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicologia non clinici, inclusi studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità embriofetale e tossicità giovanile con raltegravir sono stati eseguiti su topi, ratti, cani e conigli. Effetti a livelli di esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto ai livelli di esposizione clinica non indicano un particolare rischio per l'uomo.

#### Mutagenicità

Nessuna evidenza di mutagenicità e genotossicità è stata osservata nei test (Ames) di mutagenesi microbica *in vitro*, nei test di eluizione alcalina *in vitro* per la rottura del DNA, e negli studi di aberrazione cromosomiale *in vitro* e *in vivo*.

#### Carcinogenicità

Uno studio di carcinogenicità su raltegravir nei topi non ha mostrato alcun potenziale carcinogenico. Ai più alti livelli di dose, 400 mg/kg/die nelle femmine e 250 mg/kg/die nei maschi, l'esposizione sistemica è stata simile a quella della dose clinica di 400 mg due volte al giorno. Nei ratti sono stati identificati tumori (carcinoma a cellule squamose) del naso/nasofaringe con dosi di 300 e 600 mg/kg/die nelle femmine e 300 mg/kg/die nei maschi. Queste neoplasie potrebbero essere dovute al deposito e/o all'aspirazione del medicinale a livello della mucosa del naso/nasofaringe durante la somministrazione della dose mediante sonda gastrica e successiva irritazione e infiammazione cronica; è probabile che esse abbiano una modesta rilevanza nell'uso clinico. L'esposizione sistemica al NOAEL è stata simile a quella della dose clinica di 400 mg due volte al giorno. Sono risultati negativi studi standard di genotossicità per la valutazione di mutagenicità e clastogenicità.

#### Tossicità embriofetale

In studi di tossicità embriofetale su ratti e conigli, raltegravir non è risultato teratogeno. Un lieve aumento di coste soprannumerarie, una variante del normale processo di sviluppo, è stato osservato nei feti di ratto di madri con esposizioni a raltegravir di circa 4,4 volte l'esposizione dell'uomo con dosi di 400 mg due volte al giorno, calcolate sulla base di un AUC<sub>0-24 h</sub>. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo ad esposizioni di 3,4 volte l'esposizione nell'uomo ottenuta con dosi di 400 mg due volte al giorno, calcolate sulla base dell'AUC<sub>0-24 h</sub>. Dati simili non sono stati osservati nei conigli.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Compressa masticabile da 25 mg

- Idrossipropilcellulosa
- Sucralosio
- Saccarina sodica
- Citrato di sodio diidrato
- Mannitolo (E 421)
- Monoammonio glicirrinato
- Sorbitolo (E 420)
- Fruttosio
- Aroma di banana
- Aroma di arancia
- Aroma di copertura
- Aspartame (E 951)
- Saccarosio
- Crospovidone, tipo A

- Sodio stearil fumarato
- Magnesio stearato
- Ipromellosa 2910/6 cP
- Macrogol/PEG 400
- Etilcellulosa 20 cP
- Idrossido di ammonio
- Trigliceridi a catena media
- Acido oleico
- Ferro ossido giallo

#### Compresa masticabile da 100 mg

- Idrossipropilcellulosa
- Sucralosio
- Saccarina sodica
- Citrato di sodio diidrato
- Mannitolo (E 421)
- Monoammonio glicirrinato
- Sorbitolo (E 420)
- Fruttosio
- Aroma di banana
- Aroma di arancia
- Aroma di copertura
- Aspartame (E 951)
- Saccarosio
- Crospovidone, tipo A
- Sodio stearil fumarato
- Magnesio stearato
- Ipromellosa 2910/6 cP
- Macrogol/PEG 400
- Etilcellulosa 20 cP
- Idrossido di ammonio
- Trigliceridi a catena media
- Acido oleico
- Ferro ossido rosso
- Ferro ossido giallo

#### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

#### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Tenere il flacone ben chiuso, con l'essiccante per proteggere il medicinale dall'umidità.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene a prova di bambino, sigillo a induzione ed essiccante in gel di silice: 60 compresse.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 dicembre 2007  
Data del rinnovo più recente: 14 maggio 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ISENTRESS 100 mg granulato per sospensione orale

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 100 mg di raltegravir (come potassico). Dopo la ricostituzione, la sospensione orale ha una concentrazione di 10 mg per mL.

### Eccipiente (i) con effetti noti

Ogni bustina contiene fino a: 0,5 mg di fruttosio, 1,5 mg di sorbitolo e 4,7 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per sospensione orale.

Polvere granulare, di colore da bianco a biancastro, che può contenere particelle di colore giallo o di colore da beige a marrone chiaro, confezionata in bustina monouso.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ISENTRESS è indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 5.1 e 5.2).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

#### Posologia

ISENTRESS deve essere usato in associazione con altre terapie antiretrovirali (ART) attive (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Poiché le formulazioni hanno profili farmacocinetici diversi, la compressa da 400 mg o la compressa da 600 mg non devono essere sostituite con il granulato per sospensione orale né con le compresse masticabili (vedere paragrafo 5.2). Il granulato per sospensione orale e le compresse masticabili non sono stati studiati in adolescenti (dai 12 ai 18 anni) o in adulti con infezione da HIV.

#### *Neonati, lattanti e bambini*

Dosare in base al peso dalla nascita, come specificato nella Tabella 1 e nella Tabella 2. I pazienti possono proseguire il trattamento con il granulato per sospensione orale finché il peso rimane al di sotto dei 20 kg. Per i pazienti con un peso compreso tra 11 e 20 kg è possibile utilizzare sia il granulato per sospensione orale che la compressa masticabile come specificato nella Tabella 1 (vedere paragrafo 5.2). Per maggiori informazioni sul dosaggio, fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto per la formulazione in compresse masticabili.

La sicurezza e l'efficacia di raltegravir nei neonati pretermine (< 37 settimane di gestazione) e nei neonati sottopeso (< 2.000 g) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili in questa popolazione e non possono essere fatte raccomandazioni riguardo il dosaggio.

**Tabella 1**

**Dose raccomandata\* per ISENTRESS granulato per sospensione orale e compresse masticabili in pazienti pediatriche di almeno 4 settimane di età con un peso compreso tra 3 e 25 kg**

<b>Peso (kg)</b>	<b>Volume (Dose) di Sospensione da Somministrare</b>	<b>Numero di Compresse Masticabili</b>
Da 3 a meno di 4	2,5 mL (25 mg) due volte al giorno	
Da 4 a meno di 6	3 mL (30 mg) due volte al giorno	
Da 6 a meno di 8	4 mL (40 mg) due volte al giorno	
Da 8 a meno di 11	6 mL (60 mg) due volte al giorno	
Da 11 a meno di 14 <sup>†</sup>	8 mL (80 mg) due volte al giorno	3 x 25 mg due volte al giorno
Da 14 a meno di 20 <sup>†</sup>	10 mL (100 mg) due volte al giorno	1 x 100 mg due volte al giorno
Da 20 a meno di 25		1,5 x 100 mg <sup>‡</sup> due volte al giorno

\*La dose raccomandata in funzione del peso per la compressa masticabile e la sospensione orale in 10 mL di acqua si basa su circa 6 mg/kg/dose due volte al giorno (vedere paragrafo 5.2).  
<sup>†</sup>Per un peso compreso tra 11 e 20 kg è possibile utilizzare entrambe le formulazioni.  
 Nota: le compresse masticabili sono disponibili come compresse da 25 mg e da 100 mg.  
<sup>‡</sup>La compressa masticabile da 100 mg può essere divisa in due dosi uguali da 50 mg.  
 Tuttavia, la rottura delle compresse deve essere evitata quando possibile.

**Tabella 2**

**Dose raccomandata di ISENTRESS per sospensione orale nei neonati a termine (dalla nascita fino a 4 settimane [28 giorni] di età\*)**

**Nota:** se la madre ha preso ISENTRESS dalle 2 alle 24 ore prima del parto, la prima dose del lattante deve essere somministrata tra le 24 e le 48 ore dopo la nascita.

<b>Peso (kg)</b>	<b>Volume (Dose) di Sospensione da Somministrare</b>
<b>Dalla nascita alla Settimana 1 – Dose singola giornaliera<sup>†</sup></b>	
Da 2 a meno di 3	0,4 mL (4 mg) una volta al giorno
Da 3 a meno di 4	0,5 mL (5 mg) una volta al giorno
Da 4 a meno di 5	0,7 mL (7 mg) una volta al giorno
<b>Dalla Settimana 1 alla Settimana 4 – Due somministrazioni giornaliere<sup>‡</sup></b>	
Da 2 a meno di 3	0,8 mL (8 mg) due volte al giorno
Da 3 a meno di 4	1 mL (10 mg) due volte al giorno
Da 4 a meno di 5	1,5 mL (15 mg) due volte al giorno

\*Non sono disponibili dati sui neonati pretermine. Non è raccomandato l'uso di ISENTRESS nei neonati pretermine.  
<sup>†</sup>Le dosi raccomandate sono basate su circa: 1,5 mg/kg/dose.  
<sup>‡</sup>Le dosi raccomandate sono basate su circa: 3 mg/kg/dose.

La dose massima della sospensione orale è di 100 mg due volte al giorno.

Ogni bustina monouso contiene 100 mg di raltegravir da ricostituire con 10 mL di acqua per ottenere una sospensione con concentrazione finale di 10 mg per mL (vedere paragrafo 6.6).

Occorre pianificare delle visite programmate per l'aggiustamento della dose di ISENTRESS in funzione della crescita del bambino.



Ulteriori formulazioni e dosaggi disponibili:

ISENTRESS è disponibile anche in una formulazione in compressa da 400 mg per adulti, adolescenti e bambini con un peso di almeno 25 kg e capaci di deglutire la compressa. Per i pazienti con un peso di almeno 25 kg ma non in grado di deglutire una compressa, considerare l'uso della compressa masticabile. Per maggiori informazioni sul dosaggio, fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto per le formulazioni in compressa da 400 mg e in compressa masticabile.

ISENTRESS è disponibile anche in compressa da 600 mg per adulti e pazienti pediatrici (con un peso di almeno 40 kg) da somministrare alla dose di 1.200 mg una volta al giorno (due compresse da 600 mg) nei pazienti naïve al trattamento o nei pazienti con soppressione virologica dopo un regime di trattamento iniziale con ISENTRESS 400 mg due volte al giorno. Per maggiori informazioni sul dosaggio, fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto per la formulazione da 600 mg.

#### *Anziani*

Ci sono informazioni limitate sull'uso di raltegravir negli anziani (vedere paragrafo 5.2). Di conseguenza, ISENTRESS deve essere usato con cautela in questa popolazione.

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose. La sicurezza e l'efficacia di raltegravir non sono state stabilite nei pazienti con gravi disturbi epatici di base. Di conseguenza, ISENTRESS deve essere usato con cautela in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

ISENTRESS granulato per sospensione orale può essere somministrato con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Per informazioni dettagliate sulla preparazione e sulla somministrazione della sospensione vedere il paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Generali

I pazienti devono essere informati che l'attuale terapia antiretrovirale non è curativa dell'HIV e non è stato provato che prevenga la trasmissione dell'HIV ad altri individui attraverso il sangue.

Raltegravir ha una barriera genetica alla resistenza relativamente bassa. Pertanto, quando possibile, raltegravir deve essere somministrato con altri due medicinali antiretrovirali attivi per minimizzare il potenziale di fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti naïve al trattamento, i dati degli studi clinici sull'uso di raltegravir si limitano all'uso in combinazione con due inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI) (emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato).

## Depressione

È stata riportata depressione, comprendente idee e comportamenti suicidari, in particolare in pazienti con un'anamnesi di depressione o malattia psichiatrica. Deve essere usata cautela in pazienti con un'anamnesi di depressione o malattia psichiatrica.

## Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di raltegravir non sono state stabilite nei pazienti con disturbi epatici di base gravi. Di conseguenza, raltegravir deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

I pazienti con un'alterata funzionalità epatica preesistente, inclusi quelli con epatite cronica, presentano una frequenza più elevata di alterazioni della funzione epatica in corso di terapia antiretrovirale di combinazione e devono essere monitorati secondo l'iter consueto. Se in tali pazienti si rileva un peggioramento dell'epatopatia, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la sospensione del trattamento.

I pazienti con epatite cronica B o C trattati con la terapia antiretrovirale di combinazione presentano un rischio più elevato di sviluppare reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali.

## Osteonecrosi

Sebbene si ritenga che l'eziologia sia multifattoriale (includendo uso di corticosteroidi, assunzione di alcol, immunosoppressione severa, indice di massa corporea più elevato), sono stati riportati casi di osteonecrosi, soprattutto in pazienti con malattia da HIV in fase avanzata e/o esposizione a lungo termine alla terapia antiretrovirale di combinazione. I pazienti devono essere avvisati di rivolgersi al medico qualora sviluppino sofferenza e dolore articolare, rigidità articolare o difficoltà motoria.

## Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche gravi, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di tale condizione sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (già nota come *Pneumocystis carinii*). Qualsiasi sintomatologia infiammatoria deve essere valutata e, se necessario, deve essere instaurato un trattamento.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

## Antiacidi

La somministrazione concomitante di raltegravir con antiacidi contenenti alluminio e magnesio ha dato luogo a riduzione dei livelli plasmatici di raltegravir. La somministrazione concomitante di raltegravir con antiacidi contenenti alluminio e/o magnesio non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

## Rifampicina

Usare cautela nel somministrare raltegravir in concomitanza con induttori potenti della uridin-difosfoglucuronosil-transferasi (UGT) 1A1 (ad es. rifampicina). Rifampicina riduce i livelli plasmatici di

raltegravir; l'impatto sulla efficacia di raltegravir non è noto. Comunque, se non è possibile evitare la somministrazione contemporanea con rifampicina, negli adulti può essere preso in considerazione il raddoppio della dose di raltegravir. Non ci sono dati per guidare la somministrazione concomitante di raltegravir con rifampicina in pazienti di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.5).

### Miopatia e rabdomiolisi

Sono state riportate miopatia e rabdomiolisi. Usare con cautela in pazienti che hanno avuto miopatia o rabdomiolisi in passato o hanno qualsiasi condizione predisponente compresi altri medicinali associati con queste condizioni (vedere paragrafo 4.8).

### Gravi reazioni cutanee e di ipersensibilità

Reazioni cutanee gravi, potenzialmente letali e con esito fatale sono state riportate in pazienti in terapia con raltegravir, nella maggior parte dei casi in concomitanza con altri medicinali associati a queste reazioni. Queste comprendono casi di sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica. Sono state anche riportate reazioni di ipersensibilità caratterizzate da eruzione cutanea, sintomi sistemici, e talvolta, disfunzione d'organo, compresa l'insufficienza epatica. Interrompere immediatamente la terapia con raltegravir ed altri agenti sospetti qualora si sviluppino segni o sintomi di reazioni cutanee gravi o reazioni di ipersensibilità (che comprendono, ma che non sono limitate a: eruzione cutanea grave o eruzione cutanea accompagnata da febbre, malessere generale, affaticamento, dolori muscolari o articolari, vescicole, lesioni orali, congiuntivite, edema facciale, epatite, eosinofilia, angioedema). Lo stato clinico, compresa la aminotransferasi epatica, deve essere monitorato e deve essere instaurata una terapia appropriata. Il ritardo nella interruzione del trattamento con raltegravir o con altri agenti sospetti dopo la comparsa di una eruzione cutanea grave può dar luogo ad una reazione potenzialmente letale.

### Eruzione cutanea

L'eruzione cutanea si è verificata più comunemente in pazienti con esperienza di trattamento che ricevevano regimi terapeutici contenenti raltegravir e darunavir rispetto a pazienti che ricevevano raltegravir senza darunavir o darunavir senza raltegravir (vedere paragrafo 4.8).

### Fruttosio

Questo medicinale contiene fino a 0,5 mg di fruttosio per bustina. Fruttosio può danneggiare i denti.

### Saccarosio

Questo medicinale contiene fino a 4,7 mg di saccarosio per bustina. Saccarosio può essere dannoso per i denti. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

### Sorbitolo

Questo medicinale contiene fino a 1,5 mg di sorbitolo (E 420) per bustina. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè essenzialmente "senza sodio".

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Studi *in vitro* indicano che raltegravir non è un substrato degli enzimi del citocromo P450 (CYP), non inibisce gli enzimi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A, non inibisce le UDP glucuronosiltransferasi (UGT) 1A1 e 2B7, non induce il CYP3A4 e non inibisce il trasporto mediato dalla glicoproteina P. Sulla base di questi dati, non è previsto che raltegravir alteri la farmacocinetica di medicinali che sono substrati di questi enzimi o della glicoproteina P.

Sulla base di studi *in vitro* e *in vivo*, raltegravir viene eliminato principalmente attraverso la via metabolica della glucuronidazione mediata dalla UGT1A1.

È stata osservata una considerevole variabilità inter- e intra-individuale della farmacocinetica di raltegravir.

##### Effetto di raltegravir sulla farmacocinetica di altri medicinali

In studi d'interazione, raltegravir non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di etravirina, maraviroc, tenofovir disoproxil fumarato, contraccettivi ormonali, metadone, midazolam o boceprevir.

In alcuni studi, la somministrazione concomitante di raltegravir con darunavir ha dato luogo ad una modesta diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di darunavir; il meccanismo di questo effetto non è noto. Tuttavia, l'effetto di raltegravir sulle concentrazioni plasmatiche di darunavir non sembra essere clinicamente significativo.

##### Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di raltegravir

Considerato che raltegravir è metabolizzato principalmente attraverso la UGT1A1, deve essere usata cautela quando raltegravir è somministrato in concomitanza con induttori potenti della UGT1A1 (ad es. rifampicina). Rifampicina riduce i livelli plasmatici di raltegravir; l'impatto sulla efficacia di raltegravir non è noto. Comunque, se non è possibile evitare la somministrazione concomitante con rifampicina, negli adulti può essere preso in considerazione un raddoppio della dose di raltegravir. Non ci sono dati per guidare la somministrazione concomitante di raltegravir con rifampicina in pazienti di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.4). L'impatto di altri induttori potenti di enzimi che metabolizzano medicinali, quali fenitoina e fenobarbitale, sull'UGT1A1 non è noto. Induttori meno potenti (ad es. efavirenz, nevirapina, etravirina, rifabutina, glucocorticoidi, erba di S. Giovanni, pioglitazone) possono essere usati con la dose raccomandata di raltegravir.

La somministrazione concomitante di raltegravir con altri medicinali noti per essere inibitori potenti della UGT1A1 (ad es. atazanavir) può aumentare i livelli plasmatici di raltegravir. Inibitori meno potenti della UGT1A1 (ad es. indinavir, saquinavir) possono anche aumentare i livelli plasmatici di raltegravir, ma in misura minore rispetto ad atazanavir. Inoltre, tenofovir disoproxil fumarato può aumentare i livelli plasmatici di raltegravir, tuttavia il meccanismo attraverso cui questo effetto si verifica non è noto (vedere Tabella 3). Negli studi clinici, una percentuale considerevole di pazienti assumeva atazanavir e/o tenofovir disoproxil fumarato, entrambi agenti che determinano aumenti dei livelli plasmatici di raltegravir, nell'ambito dei regimi terapeutici di base ottimizzati. Il profilo di sicurezza nei pazienti che assumevano atazanavir e/o tenofovir disoproxil fumarato era generalmente risultato simile al profilo di sicurezza dei pazienti che non hanno assunto questi agenti. Di conseguenza, non è necessario alcun aggiustamento della dose.

La somministrazione concomitante di raltegravir con antiacidi contenenti cationi metallici bivalenti può ridurre l'assorbimento di raltegravir per chelazione, causando una diminuzione dei livelli plasmatici di raltegravir. L'assunzione di un antiacido contenente alluminio e magnesio entro 6 ore dalla somministrazione di raltegravir ha diminuito in modo significativo i livelli plasmatici di raltegravir. Pertanto, la somministrazione concomitante di raltegravir con antiacidi contenenti alluminio e/o magnesio non è raccomandata. La somministrazione concomitante di raltegravir con un

antiacido contenente carbonato di calcio ha ridotto i livelli plasmatici di raltegravir; tuttavia, questa interazione non è considerata clinicamente significativa. Pertanto, quando raltegravir è somministrato in concomitanza ad antiacidi contenenti carbonato di calcio non è necessario alcun aggiustamento della dose.

La somministrazione concomitante di raltegravir con altri agenti che aumentano il pH gastrico (ad es. omeprazolo e famotidina) può aumentare il tasso di assorbimento di raltegravir e dar luogo ad un aumento dei livelli plasmatici di raltegravir (vedere Tabella 3). Negli studi di fase III i profili di sicurezza nel sottogruppo di pazienti che assumevano inibitori della pompa protonica o H2 antagonisti erano paragonabili a quelli che non stavano assumendo questi antiacidi. Pertanto, non è richiesto alcun aggiustamento della dose con l'uso di inibitori della pompa protonica o H2 antagonisti.

Tutti gli studi di interazione sono stati effettuati negli adulti.

**Tabella 3**  
**Dati di interazioni farmacocinetiche**

Medicinali per area terapeutica	Interazioni (meccanismo, se noto)	Raccomandazioni nel caso di somministrazione concomitante
<b>ANTIRETROVIRALI</b>		
<i>Inibitori della proteasi (IP)</i>		
<b>atazanavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↑ 77 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 24 %  (inibizione dell'UGT1A1)	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir.
<b>tipranavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 55 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (induzione dell'UGT1A1)	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir.
<i>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</i>		
<b>efavirenz</b> (raltegravir 400 mg dose singola)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 21 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (induzione dell'UGT1A1)	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir.
<b>etravirina</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 34 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (induzione dell'UGT1A1)  etravirina AUC ↑ 10 % etravirina C <sub>12 h</sub> ↑ 17 % etravirina C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir o etravirina.
<i>Inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/nucleotidici</i>		
<b>tenofovir disoproxil fumarato</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↑ 49 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↑ 3 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (meccanismo d'interazione sconosciuto)  tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C <sub>24 h</sub> ↓ 13 % tenofovir C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir o di tenofovir disoproxil fumarato.

<b>Medicinali per area terapeutica</b>	<b>Interazioni</b> (meccanismo, se noto)	<b>Raccomandazioni nel caso di somministrazione concomitante</b>
<i>Inibitori del CCR5</i>		
<b>maraviroc</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↓ 28 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 33 %  (meccanismo d'interazione sconosciuto)  maraviroc AUC ↓ 14 % maraviroc C <sub>12h</sub> ↓ 10 % maraviroc C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir o maraviroc.
<b>ANTIVIRALI HCV</b>		
<i>Inibitori della proteasi NS3/4A (IP)</i>		
<b>boceprevir</b> (raltegravir 400 mg dose singola)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↓ 25 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (meccanismo d'interazione sconosciuto)	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir o boceprevir.
<b>ANTIMICROBICI</b>		
<i>Antimicobatterici</i>		
<b>rifampicina</b> (raltegravir 400 mg dose singola)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C <sub>12h</sub> ↓ 61 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (induzione dell'UGT1A1)	Rifampicina riduce i livelli plasmatici di raltegravir. Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante con rifampicina, può essere preso in considerazione il raddoppio della dose di raltegravir (vedere paragrafo 4.4).
<b>SEDATIVI</b>		
<b>midazolam</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir o di midazolam.  Questi risultati indicano che raltegravir non è un induttore o un inibitore del CYP3A4; è pertanto atteso che raltegravir non interferisca con la farmacocinetica dei medicinali substrati del CYP3A4.

Medicinali per area terapeutica	Interazioni (meccanismo, se noto)	Raccomandazioni nel caso di somministrazione concomitante
<b>ANTIACIDI CONTENENTI CATIONI METALLICI</b>		
<b>antiacido contenente idrossido di alluminio e di magnesio</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 63 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 44 %  <u>2 ore prima di raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 56 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 51 %  <u>2 ore dopo raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 57 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 24 %  <u>6 ore prima di raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 50 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  <u>6 ore dopo raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 49 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  (chelazione di cationi metallici)	Antiacidi contenenti alluminio e magnesio riducono i livelli plasmatici di raltegravir. Non è raccomandata la somministrazione concomitante di raltegravir con antiacidi contenenti alluminio e/o magnesio.
<b>antiacido contenente carbonato di calcio</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↓ 32 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 52 %  (chelazione di cationi metallici)	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir.
<b>Altri CATIONI METALLICI</b>		
<b>Sali di ferro</b>	Atteso: raltegravir AUC ↓  (chelazione di cationi metallici)	Si prevede che, somministrati contemporaneamente, i sali di ferro riducano i livelli plasmatici di raltegravir; l'assunzione di sali di ferro almeno due ore dopo la somministrazione di raltegravir può consentire di limitare questo effetto.
<b>H2 ANTAGONISTI E INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA</b>		
<b>omeprazolo</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↑ 24 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 51 %  (aumentata solubilità)	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir.
<b>famotidina</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C <sub>12 h</sub> ↑ 6 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 60 %  (aumentata solubilità)	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir.

Medicinali per area terapeutica	Interazioni (meccanismo, se noto)	Raccomandazioni nel caso di somministrazione concomitante
<b>CONTRACCETTIVI ORMONALI</b>		
<b>etinilestradiolo norelgestromin</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	Etinilestradiolo AUC ↓ 2 % Etinilestradiolo C <sub>max</sub> ↑ 6 % Norelgestromin AUC ↑ 14 % Norelgestromin C <sub>max</sub> ↑ 29 %	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir o dei contraccettivi ormonali (a base di estrogeni e/o progesterone).
<b>ANALGESICI OPIOIDI</b>		
<b>metadone</b> (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	metadone AUC ↔ metadone C <sub>max</sub> ↔	Non necessario l'aggiustamento della dose di raltegravir o di metadone.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di raltegravir granulato per sospensione orale in donne in gravidanza. Un ampio numero di dati in donne in gravidanza con esposizione a raltegravir 400 mg due volte al giorno durante il primo trimestre (più di 1.000 potenziali gravidanze esposte) non indica una tossicità malformativa. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Un moderato numero di dati in donne in gravidanza con esposizione a raltegravir 400 mg due volte al giorno durante il secondo e/o terzo trimestre (tra 300 e 1.000 potenziali gravidanze esposte) non indica un aumento del rischio di tossicità fetale/neonatale.

Raltegravir granulato per sospensione orale deve essere usato durante la gravidanza solo se il beneficio atteso giustifica il potenziale rischio per il feto. Vedere paragrafo 4.2 per la dose raccomandata.

##### *Registro delle gravidanze con antiretrovirali*

Al fine di monitorare gli esiti materno-fetali delle pazienti che inavvertitamente sono state trattate con raltegravir in corso di gravidanza, è stato istituito un registro delle gravidanze delle pazienti in terapia con antiretrovirali. I medici sono invitati a registrare le pazienti in questo registro.

Come regola generale, quando si decide di usare agenti antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV in donne in gravidanza e di conseguenza per ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'HIV al neonato, si devono prendere in considerazione i dati relativi agli animali nonché l'esperienza clinica in donne in gravidanza al fine di caratterizzare la sicurezza per il feto.

##### Allattamento

Raltegravir/metaboliti sono escreti nel latte materno in quantità tali per cui effetti su neonati/lattanti sono probabili. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili negli animali hanno mostrato l'escrezione di raltegravir/metaboliti nel latte (per maggiori dettagli vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

##### Fertilità

Non è stato visto alcun effetto sulla fertilità in ratti maschi e femmine a dosi fino a 600 mg/kg/die che hanno dato luogo ad una esposizione 3 volte superiore all'esposizione che si ha con la dose raccomandata nell'uomo.



#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Durante il trattamento con regimi terapeutici comprendenti raltegravir, in alcuni pazienti è stato riportato capogiro. Il capogiro può alterare la capacità di alcuni pazienti di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici randomizzati raltegravir 400 mg due volte al giorno è stato somministrato in associazione a regimi di trattamento di base fissa o ottimizzata in adulti naïve al trattamento (N=547) e con esperienza di trattamento (N=462) per un massimo di 96 settimane. Altri 531 adulti naïve al trattamento hanno ricevuto raltegravir 1.200 mg una volta al giorno con emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato per un massimo di 96 settimane. Vedere paragrafo 5.1.

Le reazioni avverse riportate più frequentemente durante il trattamento sono state cefalea, nausea e dolore addominale. Le reazioni avverse gravi più frequentemente riportate sono state la sindrome da immunoricostruzione ed eruzione cutanea. I tassi d'interruzione della terapia con raltegravir negli studi clinici a causa di reazioni avverse sono stati pari al 5 % o inferiori.

La rhabdmiolisi è stata una reazione avversa grave non comune segnalata nel corso dell'utilizzo post-marketing di raltegravir 400 mg due volte al giorno.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse considerate dai ricercatori essere in correlazione causale con raltegravir (da solo o in associazione con altra ART), così come le reazioni avverse emerse nell'esperienza post-marketing, sono di seguito elencate per classificazione per sistemi ed organi. Le frequenze sono definite come comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse Raltegravir (da solo o in associazione con altra ART)</b>
Infezioni ed infestazioni	Non comune	herpes genitale, follicolite, gastroenterite, herpes simplex, infezione da herpes virus, herpes zoster, influenza, ascesso linfonodale, mollusco contagioso, nasofaringite, infezione del tratto respiratorio superiore
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non comune	papilloma cutaneo
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	anemia, anemia sideropenica, dolore linfonodale, linfadenopatia, neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	sindrome da immunoricostruzione, ipersensibilità iatrogena, ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	diminuzione dell'appetito
	Non comune	cachessia, diabete mellito, dislipidemia, ipercolesterolemia, iperglicemia, iperlipidemia, iperfagia, aumento dell'appetito, polidipsia, disturbo del grasso corporeo
Disturbi psichiatrici	Comune	sogni anomali, insonnia, incubi, comportamento anormale, depressione

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse Raltegravir (da solo o in associazione con altra ART)</b>
	Non comune	disturbo mentale, tentativo di suicidio, ansia, stato confusionale, umore depresso, depressione maggiore, insonnia mediana, umore alterato, attacco di panico, disturbi del sonno ideazione suicidaria, comportamento suicidario (particolarmente in pazienti con una storia preesistente di malattia psichiatrica)
Patologie del sistema nervoso	Comune	capogiro, cefalea, iperattività psicomotoria
	Non comune	amnesia, sindrome del tunnel carpale, disturbo cognitivo, disturbo dell'attenzione, capogiro posturale, disgeusia, ipersonnia, ipoestesia, letargia, alterazione della memoria, emicrania, neuropatia periferica, parestesia, sonnolenza, cefalea da tensione, tremore, scarsa qualità del sonno
Patologie dell'occhio	Non comune	alterazione visiva
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	vertigini
	Non comune	tinnito
Patologie cardiache	Non comune	palpitazioni, bradicardia sinusale, extrasistoli ventricolari
Patologie vascolari	Non comune	vampata di calore, ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	disfonia, epistassi, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	Comune	distensione addominale, dolore addominale, diarrea, flatulenza, nausea, vomito, dispepsia
	Non comune	gastrite, fastidio a livello dell'addome, dolore nella parte superiore dell'addome, dolorabilità addominale, fastidio a livello anorettale, costipazione, bocca secca, fastidio a livello epigastrico, duodenite erosiva, eruttazione, malattia da reflusso gastroesofageo, gengivite, glossite, odinofagia, pancreatite acuta, ulcera peptica, emorragia rettale
Patologie epatobiliari	Non comune	epatite, steatosi epatica, epatite alcolica, insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	eruzione cutanea
	Non comune	acne, alopecia, dermatite acneiforme, cute secca, eritema, atrofia dei tessuti del viso, iperidrosi, lipoatrofia, lipodistrofia acquisita, lipoipertrofia, sudorazioni notturne, prurigo, prurito, prurito generalizzato, rash maculare, rash maculo-papulare, rash pruriginoso, lesione cutanea, orticaria, xeroderma, sindrome di Stevens Johnson, eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	artralgia, artrite, dolore dorsale, dolore al fianco, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore al collo, osteopenia, dolore alle estremità, tendinite, rabdomiolisi

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse Raltegravir (da solo o in associazione con altra ART)</b>
Patologie renali e urinarie	Non comune	insufficienza renale, nefrite, nefrolitiasi, nicturia, cisti renale, compromissione renale, nefrite tubulointerstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	disfunzione erettile, ginecomastia, sintomi della menopausa
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	astenia, affaticamento, piresia
	Non comune	fastidio a livello del torace, brividi, edema facciale, aumento del tessuto adiposo, sensazione di nervosismo, malessere, massa sottomandibolare, edema periferico, dolore
Esami diagnostici	Comune	aumento della alanina aminotransferasi, linfociti atipici, aumento della aspartato aminotransferasi, aumento dei trigliceridi ematici, aumento della lipasi, aumento della amilasi pancreatico ematica
	Non comune	diminuzione della conta assoluta dei neutrofili, aumento della fosfatasi alcalina, diminuzione della albumina ematica, aumento della amilasi ematica, aumento della bilirubina ematica, aumento del colesterolo ematico, aumento della creatinina ematica, aumento della glicemia, aumento della azotemia, aumento della creatinofosfochinasi, aumento della glicemia a digiuno, presenza di glucosio nelle urine, aumento delle lipoproteine ad alta densità, aumento del Rapporto Internazionale Normalizzato, aumento delle lipoproteine a bassa densità, diminuzione del numero delle piastrine, presenza di eritrociti nelle urine, aumento della circonferenza della vita, aumento di peso, diminuzione della conta dei leucociti
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	sovradosaggio accidentale

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono stati riportati casi di cancro in pazienti con esperienza di trattamento e in pazienti naïve al trattamento che hanno iniziato raltegravir in associazione con altri agenti antiretrovirali. I tipi e le incidenze delle specifiche neoplasie sono stati quelli previsti nella popolazione con immunodeficienza severa. Il rischio di sviluppare cancro in questi studi è stato simile sia nei gruppi che ricevevano raltegravir che nei gruppi di confronto.

In pazienti trattati con raltegravir sono state osservate alterazioni di Grado 2-4 dei valori di laboratorio della creatininchinasi. Sono state riportate miopatia e raddomiolisi. Usare con cautela in pazienti che hanno avuto miopatia o raddomiolisi in passato o hanno qualsiasi condizione predisponente compresi altri medicinali associati con queste condizioni (vedere paragrafo 4.4).

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, patologia da HIV avanzata o esposizione a lungo termine a terapia antiretrovirale combinata (CART). La frequenza non è nota (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti affetti da HIV con grave deficienza immunitaria al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART) può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Per ognuna delle seguenti reazioni avverse cliniche si è verificato almeno un caso grave: herpes genitale, anemia, sindrome da immunoricostituzione, depressione, disturbo mentale, tentativo di suicidio, gastrite, epatite, insufficienza renale, sovradosaggio accidentale.

Negli studi clinici effettuati in pazienti con esperienza di trattamento, l'eruzione cutanea, indipendentemente dalla causalità, è stata osservata più comunemente con i regimi terapeutici contenenti raltegravir e darunavir rispetto a quelli contenenti raltegravir senza darunavir o darunavir senza raltegravir. L'eruzione cutanea considerata dallo sperimentatore farmaco-correlata si è verificata con tassi di incidenza simili. I tassi di incidenza di eruzione cutanea (da tutte le causalità) aggiustati per esposizione sono stati rispettivamente 10,9, 4,2 e 3,8 per 100 pazienti-anno (PYR); e per l'eruzione cutanea farmaco-correlata sono stati rispettivamente 2,4, 1,1 e 2,3 per 100 pazienti-anno. Le eruzioni cutanee osservate negli studi clinici sono state di gravità da lieve a moderata e non hanno causato l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.4).

#### *Pazienti coinfezati con virus dell'epatite B e/o dell'epatite C*

Negli studi clinici, ci sono stati 79 pazienti con coinfezione da epatite B, 84 con coinfezione da epatite C e 8 pazienti con coinfezione da epatite B e C che sono stati trattati con raltegravir in associazione con altri agenti per l'HIV-1. In generale, il profilo di sicurezza di raltegravir in pazienti con coinfezione da virus dell'epatite B e/o dell'epatite C è stato simile a quello di pazienti senza coinfezione da virus dell'epatite B e/o dell'epatite C, sebbene la frequenza di anomalie nei valori di AST e ALT sia stata relativamente più alta nel sottogruppo con coinfezione da virus dell'epatite B e/o dell'epatite C.

A 96 settimane, in pazienti con esperienza di trattamento, alterazioni di Grado 2 o maggiori dei valori di laboratorio di AST, ALT o bilirubina totale, indicative di un peggioramento di grado dal basale, si sono verificate rispettivamente nel 29 %, 34 % e 13 % dei pazienti coinfezati trattati con raltegravir, in confronto all'11 %, 10 % e 9 % di tutti gli altri pazienti trattati con raltegravir. A 240 settimane in pazienti naïve al trattamento, alterazioni di Grado 2 o maggiori dei valori di laboratorio di AST, ALT o bilirubina totale, indicative di un peggioramento di grado dal basale, si sono verificate rispettivamente nel 22 %, 44 % e 17 % dei pazienti coinfezati trattati con raltegravir in confronto al 13 %, 13 % e 5 % di tutti gli altri pazienti trattati con raltegravir.

#### Popolazione pediatrica

##### *Bambini e adolescenti da 2 a 18 anni di età*

Nell'IMPAACT P1066 raltegravir in associazione con altri agenti antiretrovirali è stato studiato in 126 bambini e adolescenti da 2 a 18 anni di età con infezione da HIV-1 con esperienza di trattamento antiretrovirale (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Dei 126 pazienti, 96 hanno ricevuto la dose raccomandata di raltegravir.

In questi 96 bambini e adolescenti, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse correlate al farmaco fino alla settimana 48 sono stati paragonabili a quelli osservati negli adulti.

Un paziente ha avuto iperattività psicomotoria, comportamento anormale e insonnia, reazioni avverse cliniche di Grado 3 correlate al farmaco; un paziente ha avuto una grave eruzione cutanea allergica di Grado 2 correlata al farmaco.

Un paziente ha avuto alterazioni negli esami di laboratorio correlate al farmaco, di Grado 4 dei valori di AST e di Grado 3 dei valori di ALT, che sono state considerate gravi.

#### *Lattanti e bambini da 4 settimane a meno di 2 anni di età*

Nello studio IMPAACT P1066 raltegravir in associazione con altri antiretrovirali è stato studiato anche in 26 lattanti e bambini da almeno 4 settimane di vita a meno di 2 anni di età con infezione da HIV-1 (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

In questi 26 lattanti e bambini, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse correlate al farmaco fino alla settimana 48 erano comparabili a quelli osservati negli adulti.

Un paziente ha avuto una grave eruzione cutanea allergica di Grado 3 correlata al farmaco, che ha portato all'interruzione del trattamento.

#### *Neonati esposti ad HIV-1*

Nello studio IMPAACT P1110 (vedere paragrafo 5.2) i lattanti eleggibili avevano almeno 37 settimane di gestazione e avevano un peso di almeno 2 kg. Sedici (16) neonati hanno ricevuto 2 dosi di Isentress nelle prime 2 settimane di vita e 26 neonati hanno ricevuto una dose giornaliera per 6 settimane; tutti sono stati seguiti per 24 settimane. Non ci sono state reazioni avverse cliniche correlate al farmaco, e si sono verificate tre reazioni avverse di laboratorio correlate al farmaco (una neutropenia transitoria di Grado 4 in un soggetto che riceveva zidovudina per prevenire la trasmissione materno-fetale (Prevention of Mother To Child Transmission, PMTCT), e due aumenti di bilirubina (rispettivamente, di Grado 1 e Grado 2) considerate come non gravi e che non richiedono terapia specifica).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento di un sovradosaggio di raltegravir.

In caso di sovradosaggio, è ragionevole fare uso delle comuni misure di supporto, ad es. rimuovere il materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, monitorare clinicamente il paziente (incluso un tracciato ECG) e istituire terapia di supporto qualora necessario. Va tenuto presente che, per l'uso clinico, raltegravir si presenta come sale di potassio. La dializzabilità di raltegravir non è nota.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori dell'integrasi, codice ATC: J05AJ01.

#### Meccanismo d'azione

Raltegravir è un inibitore dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi attivo contro il virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1). Raltegravir inibisce l'attività catalitica dell'integrasi, un enzima codificato dell'HIV necessario per la replicazione virale. L'inibizione dell'integrasi previene l'inserimento covalente, o integrazione, del genoma dell'HIV nel genoma della cellula ospite. I genomi dell'HIV che non riescono ad integrarsi non possono indurre la produzione di nuove particelle virali infettive, pertanto l'inibizione dell'integrazione previene la propagazione dell'infezione virale.

## Attività antivirale *in vitro*

Raltegravir a concentrazioni di  $31 \pm 20$  nM ha determinato un'inibizione del 95 % (IC<sub>95</sub>) della replicazione dell'HIV-1 (rispetto ad una coltura infettata dal virus e non trattata) in colture di cellule linfoidi T umane infettate con una linea cellulare della variante H9IIIIB dell'HIV-1 adattata. Inoltre, raltegravir ha inibito la replicazione virale in colture di cellule mononucleate di sangue periferico umano attivate con mitogeni ed infettate con diversi isolati clinici primari di HIV-1 che hanno incluso isolati da 5 sottotipi non-B e isolati resistenti ad inibitori della trascrittasi inversa ed a inibitori della proteasi. In un test di ciclo singolo di infezione, raltegravir ha inibito l'infezione di 23 isolati di HIV rappresentanti 5 sottotipi non-B e 5 forme ricombinanti circolanti con una IC<sub>50</sub> variabile da 5 a 12 nM.

## Resistenza

La maggior parte dei virus isolati da pazienti che non rispondevano a raltegravir presentava un grado elevato di resistenza a raltegravir, da riferirsi alla comparsa di due o più mutazioni nell'integrasi. La gran parte aveva una mutazione chiave a livello dell'aminoacido 155 (N155 modificato in H), dell'aminoacido 148 (Q148 modificato in H, K o R) o dell'aminoacido 143 (Y143 modificato in H, C o R), insieme con una o più mutazioni aggiuntive a carico dell'integrasi (ad es. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Le mutazioni chiave riducono la sensibilità virale a raltegravir ed il sommarsi di altre mutazioni determina un'ulteriore riduzione della sensibilità a raltegravir. Fattori che riducevano la probabilità di sviluppare resistenza hanno compreso una più bassa carica virale al basale e l'uso di altri agenti antiretrovirali attivi. Le mutazioni che conferiscono resistenza a raltegravir in genere conferiscono anche resistenza all'inibitore dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi elvitegravir. Le mutazioni a livello dell'aminoacido 143 conferiscono una maggiore resistenza a raltegravir rispetto a elvitegravir e la mutazione E92Q conferisce maggiore resistenza a elvitegravir rispetto a raltegravir. I virus che presentano una mutazione a livello dell'aminoacido 148, insieme a una o più mutazioni che determinano resistenza a raltegravir, possono avere anche una resistenza clinicamente significativa a dolutegravir.

## Esperienza clinica

L'evidenza dell'efficacia di raltegravir si basava sull'analisi dei dati di due studi clinici di 96 settimane, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2, Protocolli 018 e 019) in pazienti adulti con infezione da HIV-1 con esperienza di trattamento antiretrovirale e sull'analisi dei dati di uno studio di 240 settimane, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo (STARTMRK, Protocollo 021) in pazienti adulti con infezione da HIV-1 naïve al trattamento antiretrovirale.

## Efficacia

### *Pazienti adulti con esperienza di trattamento*

Con BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2 (studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo) sono state valutate la sicurezza e l'attività antiretrovirale di raltegravir 400 mg due volte al giorno vs placebo in associazione con una terapia di base ottimizzata (OBT), in pazienti infettati da HIV, di età superiore o uguale a 16 anni, con resistenza documentata ad almeno un medicinale di ciascuna delle 3 classi di terapie antiretrovirali (NRTI, NNRTI, PI). Prima della randomizzazione, l'OBT era stata impostata dal ricercatore sulla base dell'anamnesi dei trattamenti precedenti effettuati dal paziente, così come sui test di resistenza virale genotipica e fenotipica al basale.

I dati demografici dei pazienti (sesso, età e razza) e le caratteristiche al basale erano confrontabili fra i due gruppi che ricevevano raltegravir 400 mg due volte al giorno e placebo. I pazienti avevano una precedente esposizione ad un numero mediano di 12 trattamenti antiretrovirali per una durata mediana di 10 anni. Nell'OBT è stato usato un numero mediano di 4 ART.

### *Risultati dell'analisi a 48 settimane e a 96 settimane*

Gli esiti durevoli (alla settimana 48 e alla settimana 96) dei pazienti trattati con la dose raccomandata

di raltegravir 400 mg due volte al giorno relativi agli studi BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2 valutati globalmente sono mostrati nella Tabella 4.

**Tabella 4**  
**Risultati di efficacia alle settimane 48 e 96**

BENCHMRK 1 e 2 raggruppati	48 settimane		96 settimane	
	Raltegravir 400 mg due volte al giorno + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg due volte al giorno + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
<b>Percentuale con HIV-RNA &lt;400 copie/mL (IC 95%)</b>				
Tutti i pazienti <sup>†</sup>	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA >100.000 copie/mL	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤100.000 copie/mL	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Conta CD4 ≤50 cell/mm <sup>3</sup>	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
>50 e ≤200 cell/mm <sup>3</sup>	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
>200 cell/mm <sup>3</sup>	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Punteggio di sensibilità (GSS) <sup>§</sup>				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 o più	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
<b>Percentuale con HIV-RNA &lt;50 copie/mL (IC 95%)</b>				
Tutti i pazienti <sup>†</sup>	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA >100.000 copie/mL	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤100.000 copie/mL	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Conta CD4 ≤50 cell/mm <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
>50 e ≤200 cell/mm <sup>3</sup>	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
>200 cell/mm <sup>3</sup>	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Punteggio di sensibilità (GSS) <sup>§</sup>				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 o più	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
<b>Variazione media cellule CD4 (IC 95%), cell/mm<sup>3</sup></b>				
Tutti i pazienti <sup>†</sup>	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA >100.000 copie/mL	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤100.000 copie/mL	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Conta CD4 ≤50 cell/mm <sup>3</sup>	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
>50 e ≤200 cell/mm <sup>3</sup>	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
>200 cell/mm <sup>3</sup>	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Punteggio di sensibilità (GSS) <sup>§</sup>				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 o più	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

<sup>†</sup> Non aver completato è considerato un fallimento: i pazienti che hanno sospeso prematuramente il trattamento sono stati di conseguenza registrati come fallimento. Viene riportata la percentuale di pazienti che hanno risposto alla terapia con intervallo di confidenza del 95%.

<sup>‡</sup> Nell'analisi per fattori prognostici, in caso di fallimento virologico è stato applicato l'approccio *carry-forward* per le percentuali <400 e 50 copie/mL. Per le variazioni medie dei CD4, in caso di fallimento virologico è stato applicato l'approccio *baseline-carry-forward*.

<sup>§</sup> Il punteggio di sensibilità genotipica (GSS) è stato definito come il totale delle ART per os presenti nella terapia di base ottimizzata (OBT) al quale l'isolato virale del paziente aveva mostrato sensibilità genotipica sulla base del test di resistenza genotipica. L'uso di enfuvirtide nell'ambito della OBT in pazienti naïve per enfuvirtide è stato contato come un medicinale attivo della OBT. Allo stesso modo, l'uso di darunavir nell'ambito della OBT in pazienti naïve per darunavir è stato contato come un medicinale attivo della OBT.

Raltegravir ha ottenuto risposte virologiche (utilizzando l'approccio Non Completato = Fallimento) di HIV RNA <50 copie/mL nel 61,7% dei pazienti alla settimana 16, nel 62,1% alla settimana 48 e nel 57,0% alla settimana 96. Alcuni pazienti hanno avuto un rimbalzo virologico tra la settimana 16 e la settimana 96. Fattori associati con il fallimento terapeutico includono alta carica virale al basale e OBT che non comprendeva almeno un potente agente farmacologico attivo.

#### *Switch a raltegravir*

Gli studi SWITCHMRK 1 e 2 (Protocolli 032 e 033) hanno valutato pazienti con infezione da HIV che ricevevano terapia soppressiva (HIV RNA <50 copie/mL allo screening; regime stabile >3 mesi) con lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 compresse due volte al giorno più almeno 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa e randomizzati 1:1 per continuare con lopinavir (+) ritonavir 2 compresse due volte al giorno (n=174 e n=178, rispettivamente) o sostituire lopinavir (+) ritonavir con raltegravir 400 mg due volte al giorno (n=174 e n=176, rispettivamente). I pazienti con una storia pregressa di fallimento virologico non sono stati esclusi e il numero delle precedenti terapie antiretrovirali non è stato limitato.

Questi studi sono stati conclusi dopo l'analisi primaria di efficacia alla settimana 24 perché non hanno dimostrato la non inferiorità di raltegravir rispetto a lopinavir (+) ritonavir. In entrambi gli studi alla settimana 24, la soppressione di HIV RNA a meno di 50 copie/mL è stata mantenuta nell'84,4% dei pazienti del gruppo trattato con raltegravir rispetto al 90,6% dei pazienti del gruppo trattato con lopinavir (+) ritonavir (utilizzando l'approccio Non completato = Fallimento). Vedere il paragrafo 4.4 per quanto riguarda la necessità di somministrare raltegravir con altri due agenti attivi.

#### *Pazienti adulti naïve al trattamento*

STARTMRK (studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo) ha valutato il profilo di sicurezza e l'attività antiretrovirale di raltegravir 400 mg assunto due volte al giorno rispetto al trattamento con efavirenz 600 mg preso al momento di coricarsi, in combinazione con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato, in pazienti con infezione da HIV naïve al trattamento con HIV RNA > 5.000 copie/mL. La randomizzazione è stata stratificata in base ai livelli di HIV RNA ( $\leq 50.000$  copie/mL; e  $> 50.000$  copie/mL) e al test dell'epatite B o C (positivo o negativo). Il profilo demografico dei pazienti (sesso, età e razza) e le caratteristiche al basale sono risultati confrontabili tra il gruppo trattato con raltegravir 400 mg due volte al giorno ed il gruppo trattato con efavirenz 600 mg prima di coricarsi.

#### *Risultati dell'analisi a 48 settimane e a 240 settimane*

Rispetto all'endpoint primario di efficacia, la proporzione dei pazienti che hanno raggiunto valori di HIV RNA < 50 copie/mL alla settimana 48 è stata di 241/280 (86,1 %) nel gruppo trattato con raltegravir e 230/281 (81,9 %) nel gruppo trattato con efavirenz. La differenza di trattamento (raltegravir - efavirenz) è stata del 4,2 % con associato un IC 95 % (-1,9 , 10,3) che stabiliva che raltegravir è non inferiore a efavirenz (valore di p per non inferiorità < 0,001). Alla settimana 240 la differenza di trattamento (raltegravir - efavirenz) è stata del 9,5 % con associato un IC 95 % (1,7, 17,3). Gli esiti alla settimana 48 e alla settimana 240 per i pazienti trattati con la dose raccomandata di raltegravir 400 mg due volte al giorno derivanti dallo STARTMRK sono riassunti nella Tabella 5.



**Tabella 5**  
**Risultati di efficacia alle settimane 48 e 240**

Studio STARTMRK	48 settimane		240 settimane	
	Raltegravir 400 mg due volte al giorno (N = 281)	Efavirenz 600 mg al momento di coricarsi (N = 282)	Raltegravir 400 mg due volte al giorno (N = 281)	Efavirenz 600 mg al momento di coricarsi (N = 282)
<b>Percentuale con HIV-RNA</b>				
<b>&lt; 50 copie/mL (IC 95 %)</b>				
Tutti i pazienti <sup>†</sup>	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 copie/mL	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 copie/mL	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Conta CD4 ≤ 50 cellule/mm <sup>3</sup>	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 e	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 cellule/mm <sup>3</sup>				
> 200 cellule/mm <sup>3</sup>	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Sottotipo virale Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Clade non B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
<b>Variatione media cellule CD4</b>				
<b>(IC 95%), cellule/mm<sup>3</sup></b>				
Tutti i pazienti <sup>†</sup>	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Caratteristiche al basale <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 copie/mL	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 copie/mL	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Conta CD4 ≤ 50 cellule/mm <sup>3</sup>	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 e	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
≤ 200 cellule/mm <sup>3</sup>				
> 200 cellule/mm <sup>3</sup>	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Sottotipo virale Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Clade non B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)
<sup>†</sup> Non aver completato è considerato un fallimento: i pazienti che hanno interrotto prematuramente il trattamento sono stati considerati di conseguenza come fallimento. Viene riportata la percentuale di pazienti che hanno risposto alla terapia con intervallo di confidenza del 95%.				
<sup>‡</sup> Nell'analisi per fattori prognostici, nei casi di fallimento virologico è stato applicato l'approccio <i>carry-forward</i> per le percentuali < 50 e 400 copie/mL. Per le variazioni medie dei CD4, nei casi di fallimento virologico è stato applicato l'approccio <i>baseline-carry-forward</i> .				
Note: l'analisi è basata su tutti i dati disponibili.				
Raltegravir ed efavirenz sono stati somministrati con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato.				

### Popolazione pediatrica

#### Bambini e adolescenti da 2 a 18 anni di età

IMPAACT P1066 è uno studio di fase I/II in aperto multicentrico per valutare il profilo farmacocinetico, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di raltegravir in bambini con infezione da HIV. In questo studio sono stati arruolati 126 bambini e adolescenti da 2 a 18 anni di età con esperienza di trattamento. I pazienti sono stati stratificati per età, arruolando prima gli adolescenti e poi successivamente i bambini più piccoli. I pazienti hanno ricevuto la formulazione in compresse da 400 mg (da 6 a 18 anni di età) o la formulazione in compresse masticabili (da 2 a meno di 12 anni di età). Raltegravir è stato somministrato con un regime terapeutico di base ottimizzato.

La fase iniziale di *dose finding* comprendeva una valutazione farmacocinetica intensiva. La selezione della dose era basata sul raggiungimento di un'esposizione plasmatica a raltegravir e una concentrazione di valle simili a quelle viste negli adulti, e un accettabile profilo di sicurezza nel breve

termine. Dopo la selezione della dose, ulteriori pazienti sono stati arruolati per una valutazione a lungo termine di sicurezza, tollerabilità ed efficacia. Dei 126 pazienti, 96 hanno ricevuto la dose raccomandata di raltegravir (vedere paragrafo 4.2).

**Tabella 6**  
**Caratteristiche al basale e risultati di efficacia alle settimane 24 e 48 dello studio**  
**IMPAACT P1066 (da 2 a 18 anni di età)**

Parametro	Popolazione con dose finale	
	N=96	
<b>Dati demografici</b>		
Età (anni), mediana [ <i>range</i> ]	13 [2-18]	
Sesso maschile	49%	
<b>Razza</b>		
Caucasica	34%	
Nera	59%	
<b>Caratteristiche al basale</b>		
HIV-1 RNA plasmatico (log <sub>10</sub> copie/mL), media [ <i>range</i> ]	4,3 [2,7-6]	
Conta delle cellule CD4 (cellule/mm <sup>3</sup> ), mediana [ <i>range</i> ]	481 [0-2.361]	
Percentuale di CD4, mediana [ <i>range</i> ]	23,3% [0-44]	
HIV-1 RNA >100.000 copie/mL	8%	
HIV categoria B o C secondo la classificazione CDC	59%	
<b>Precedente uso di ART per classe</b>		
NNRTI	78%	
PI	83%	
<b>Risposta</b>	<b>Settimana 24</b>	<b>Settimana 48</b>
Raggiungimento di riduzione rispetto al basale $\geq 1 \log_{10}$ di HIV RNA o < 400 copie/mL	72%	79%
Raggiungimento di HIV RNA < 50 copie/mL	54%	57%
Aumento medio della conta delle cellule CD4 (%) rispetto al basale	119 cellule/mm <sup>3</sup> (3,8%)	156 cellule/mm <sup>3</sup> (4,6%)

*Lattanti e bambini da 4 settimane a meno di 2 anni di età*

Nello studio IMPAACT P1066 sono stati arruolati anche lattanti e bambini da almeno 4 settimane di vita a meno di 2 anni di età con infezione da HIV precedentemente trattati con terapia antiretrovirale in via profilattica per prevenire la trasmissione da madre a figlio (PMTCT) e/o come terapia antiretrovirale di combinazione per il trattamento dell'infezione da HIV. Raltegravir è stato somministrato nella formulazione granulato per sospensione orale, indipendentemente dall'assunzione di cibo, in associazione con una terapia di base ottimizzata che comprendeva lopinavir più ritonavir in due terzi dei pazienti.

**Tabella 7**  
**Caratteristiche al basale e risultati di efficacia alle settimane 24 e 48 dello studio**  
**IMPAACT P1066 (da 4 settimane a meno di 2 anni di età)**

Parametro	N=26	
<b>Dati demografici</b>		
Età (settimane), mediana [range]	28 [4-100]	
Sesso maschile	65%	
<b>Razza</b>		
Caucasica	8%	
Nera	85%	
<b>Caratteristiche al basale</b>		
HIV-1 RNA plasmatico (log <sub>10</sub> copie/mL), media [range]	5,7 [3,1-7]	
Conta delle cellule CD4 (cellule/mm <sup>3</sup> ), mediana [range]	1.400 [131-3.648]	
Percentuale di CD4, mediana [range]	18,6% [3,3-39,3]	
HIV-1 RNA > 100.000 copie/mL	69%	
HIV categoria B o C secondo la classificazione CDC	23%	
<b>Precedente uso di ART per classe</b>		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
<b>Risposta</b>	<b>Settimana 24</b>	<b>Settimana 48</b>
Raggiungimento di riduzione rispetto al basale $\geq 1 \log_{10}$ di HIV RNA o < 400 copie/mL	91%	85%
Raggiungimento di HIV RNA < 50 copie/mL	43%	53%
Aumento medio della conta delle cellule CD4 (%) rispetto al basale	500 cellule/mm <sup>3</sup> (7,5%)	492 cellule/mm <sup>3</sup> (7,8%)
<b>Fallimento virologico</b>	<b>Settimana 24</b>	<b>Settimana 48</b>
Non responder	0	0
Rebounder	0	4
Numero con genotipo disponibile*	0	2

\*Un paziente presentava una mutazione in posizione 155.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Raltegravir viene rapidamente assorbito, con un  $t_{max}$  di circa 3 ore post dose, sulla base di quanto dimostrato in volontari sani, che hanno assunto a digiuno dosi orali singole di raltegravir. La AUC e la  $C_{max}$  di raltegravir aumentano proporzionalmente alla dose nell'ambito di un range di dose da 100 mg a 1.600 mg. La  $C_{12h}$  aumenta proporzionalmente alla dose nell'ambito di un range di dose da 100 mg a 800 mg, ed aumenta in modo leggermente meno che proporzionale rispetto alla dose nel range di dose da 100 mg a 1.600 mg. Nei pazienti la proporzionalità della dose non è stata stabilita.

Con una dose di due volte al giorno, lo stato stazionario dei parametri farmacocinetici viene raggiunto rapidamente, entro circa i primi 2 giorni di trattamento. L'AUC e la  $C_{max}$  evidenziano poco o nessun accumulo, mentre nella  $C_{12h}$  si evidenzia un lieve accumulo. La biodisponibilità assoluta di raltegravir non è stata stabilita.

Raltegravir può essere assunto con o senza cibo. Negli studi pilota di efficacia e sicurezza su pazienti positivi per l'HIV, raltegravir è stato somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo. La somministrazione di dosi multiple di raltegravir in seguito ad un pasto moderatamente ricco di grassi non ha alterato l'AUC in modo clinicamente significativo, con un aumento del 13 % rispetto all'assunzione a digiuno. La  $C_{12h}$  di raltegravir è risultata più elevata del 66 % e la  $C_{max}$  è risultata più elevata del 5 % dopo un pasto moderatamente ricco di grassi rispetto all'assunzione a digiuno. La somministrazione di raltegravir dopo un pasto ricco di grassi ha aumentato l'AUC e la  $C_{max}$  di circa

2 volte ed ha aumentato la  $C_{12h}$  di 4,1 volte. La somministrazione di raltegravir dopo un pasto scarsamente ricco di grassi ha ridotto l'AUC e la  $C_{max}$  rispettivamente del 46 % e del 52 %; la  $C_{12h}$  è rimasta sostanzialmente immodificata. Ciò che appare è che il cibo aumenta la variabilità farmacocinetica rispetto al digiuno.

Globalmente, è stata osservata una considerevole variabilità nella farmacocinetica di raltegravir. Per la  $C_{12h}$  osservata nei BENCHMRK 1 e 2, il coefficiente di variazione (CV) per la variabilità inter-individuale è pari al 212 %, mentre il CV per la variabilità intra-individuale è pari al 122 %. Fonti di variabilità possono includere differenze nella assunzione concomitante di cibo e di medicinali.

### Distribuzione

Raltegravir si lega alle proteine plasmatiche umane per circa l'83 % in un *range* di concentrazioni da 2 a 10  $\mu$ M.

Raltegravir ha attraversato facilmente la placenta nel ratto, ma non è penetrato nel cervello in quantità rilevabili.

In due studi in pazienti con infezione da HIV-1 che ricevevano raltegravir 400 mg due volte al giorno, raltegravir era prontamente rilevato nel liquido cerebrospinale. Nel primo studio (n=18), la concentrazione mediana nel liquido cerebrospinale era il 5,8 % (*range* da 1 a 53,5 %) della corrispondente concentrazione plasmatica. Nel secondo studio (n=16), la concentrazione mediana nel liquido cerebrospinale era il 3 % (*range* da 1 a 61%) della corrispondente concentrazione plasmatica. Queste proporzioni mediane sono approssimativamente da 3 a 6 volte inferiori rispetto alla frazione libera di raltegravir nel plasma.

### Biotrasformazione ed escrezione

L'emivita terminale apparente di raltegravir è di circa 9 ore con una più breve fase  $\alpha$  dell'emivita (circa 1 ora) che vale per la maggior parte dell'AUC. In seguito alla somministrazione di una dose orale di raltegravir radiomarcato, circa il 51 % ed il 32 % della dose è stato escreto rispettivamente nelle feci e nelle urine. Nelle feci era presente solo raltegravir, la maggior parte del quale è probabilmente derivata dall'idrolisi di raltegravir-glucuronide escreto nella bile, come osservato negli studi preclinici. Due componenti, identificati come raltegravir e raltegravir-glucuronide, sono stati rilevati nelle urine in una quantità di circa il 9 % ed il 23 % rispettivamente della dose. La principale entità circolante è stata raltegravir ed ha rappresentato circa il 70 % della radioattività totale; la rimanente radioattività rilevata nel plasma era rappresentata da raltegravir-glucuronide. Studi con l'uso di isoforme selettive di inibitori chimici e UDP-glucuronosiltransferasi (UGT) espresse da cDNA mostrano che l'UGT1A1 è l'enzima principale responsabile per la formazione di raltegravir-glucuronide. Ciò indica che il meccanismo principale della clearance di raltegravir nell'uomo è la glucuronidazione mediata da UGT1A1.

### *Polimorfismo della UGT1A1*

In un confronto di 30 soggetti con genotipo \*28/\*28 vs 27 soggetti con genotipo del tipo selvatico, il rapporto delle medie geometriche (IC 90 %) dell'AUC è stato 1,41 (0,96-2,09) ed il rapporto delle medie geometriche della  $C_{12h}$  è stato 1,91 (1,43-2,55). Un aggiustamento della dose non è considerato necessario in soggetti con attività UGT1A1 dovuta a polimorfismo genetico.

### Popolazioni speciali

#### *Popolazione pediatrica*

In base ad uno studio di confronto sulle formulazioni effettuato su adulti volontari sani, la compressa masticabile e il granulato per sospensione orale hanno una biodisponibilità orale più alta rispetto alla compressa da 400 mg. In questo studio, la somministrazione della compressa masticabile con un pasto ricco di grassi ha portato a una riduzione media del 6 % dell'AUC, una riduzione del 62 % della  $C_{max}$  e un aumento del 188 % della  $C_{12h}$  rispetto alla somministrazione a digiuno. La somministrazione della compressa masticabile con un pasto ricco di grassi non influenza la farmacocinetica di

raltegravir in modo clinicamente significativo e la compressa masticabile può essere somministrata indipendentemente dall'assunzione di cibo. L'effetto del cibo sulla formulazione in granulato per sospensione orale non è stato studiato.

La Tabella 8 mostra i parametri farmacocinetici relativi alla compressa da 400 mg, alla compressa masticabile e al granulato per sospensione orale in base al peso corporeo.

**Tabella 8**  
**IMPAACT P1066 parametri farmacocinetici di raltegravir in seguito alla somministrazione delle dosi riportate nel paragrafo 4.2**

Peso corporeo	Formulazione	Dose	N*	Media geometrica (%CV) <sup>†</sup> AUC <sub>0-12 h</sub> (µM*h)	Media geometrica (%CV) <sup>†</sup> C <sub>12 h</sub> (nM)
≥ 25 kg	compressa rivestita con film	400 mg due volte al giorno	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	compressa masticabile	dose basata sul peso, vedere le tabelle di dosaggio per la compressa masticabile	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
da 11 kg a meno di 25 kg	compressa masticabile	dose basata sul peso, vedere le tabelle di dosaggio per la compressa masticabile	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
da 3 kg a meno di 20 kg	sospensione orale	dose basata sul peso, vedere la Tabella relativa al dosaggio	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

\*Numero di pazienti con risultati di farmacocinetica (PK) intensiva alla dose finale raccomandata.  
<sup>†</sup>Coefficiente geometrico di variazione.

#### Neonati esposti ad HIV-1

IMPAACT P1110 è stato uno studio di fase I per la valutazione della sicurezza e della farmacocinetica di raltegravir granulato per sospensione, con una terapia standard per la prevenzione materno-fetale (PMTCT), in neonati a termine esposti ad HIV-1. La Coorte 1 (N=16, 10 esposti e 6 non esposti a raltegravir *in utero*) ha ricevuto 2 dosi singole di raltegravir granulato per sospensione orale (entro le 48 ore dalla nascita e dai 7 ai 10 giorni dopo la nascita); la Coorte 2 (N=26, tutti non esposti *in utero* a raltegravir) ha ricevuto raltegravir granulato per sospensione orale per 6 settimane: 1,5 mg/kg una volta al giorno a partire dalle 48 ore dalla nascita fino alla settimana 1; 3 mg/kg due volte al giorno dalla settimana 2 alla 4; e 6 mg/kg due volte al giorno le settimane 5 e 6.

La Tabella 9 mostra i parametri farmacocinetici per i neonati nella Coorte 2 alla nascita e alle 2 settimane di età. L'eliminazione di raltegravir *in vivo* nell'uomo avviene principalmente attraverso la via della glucuronidazione UGT1A1-mediata. L'attività catalitica della UGT1A1 è trascurabile alla nascita e matura dopo la nascita. La dose raccomandata nei neonati di età inferiore alle 4 settimane prende in considerazione il rapido aumento dell'attività della UGT1A1 e della clearance del farmaco dalla nascita all'età di 4 settimane.

**Tabella 9: Parametri farmacocinetici di Raltegravir nello studio IMPAACT P1110 seguendo il dosaggio del granulato per sospensione orale basato su età e peso**

Età (ore/giorni) al campionamento per la farmacocinetica	Dose (vedere Tabella 2)	N*	Media Geometrica (%CV <sup>†</sup> ) AUC (mg*h/L)	Media Geometrica (% CV <sup>†</sup> ) C <sub>di valle</sub> (ng/mL)
Nascita – 48 ore	1,5 mg/kg una volta al giorno	25	38,2 (38,4%) <sup>‡</sup>	947,9 (64,2%) <sup>‡</sup>
Da 15 a 18 giorni	3,0 mg/kg due volte al giorno	23	14,3 (43,3%) <sup>§</sup>	558 (83,7%) <sup>§</sup>

\*Numero di pazienti con risultati di farmacocinetica(PK) intensiva alla dose raccomandata finale.  
<sup>†</sup> Coefficiente geometrico di variazione.  
<sup>‡</sup>AUC0-24ore (N = 24); C24ore  
<sup>§</sup>AUC0-12ore; C12ore

#### Anziani

Non è stato rilevato un effetto clinicamente significativo dell'età sulla farmacocinetica di raltegravir in soggetti sani e in pazienti con infezione da HIV-1, nell'ambito del *range* di età studiato (19-84 anni, con un numero limitato di individui di età superiore ai 65 anni).

#### Sesso, razza e BMI

Negli adulti non sono state rilevate differenze farmacocinetiche clinicamente importanti attribuibili a sesso, razza o indice di massa corporea (BMI).

#### Compromissione renale

La clearance renale del medicinale non modificato rappresenta una piccola parte della via di eliminazione. Negli adulti non sono state evidenziate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica tra pazienti con insufficienza renale grave e soggetti sani (vedere paragrafo 4.2). Poiché non è noto in che misura raltegravir possa essere dializzato, la somministrazione deve essere evitata prima di una sessione di dialisi.

#### Compromissione epatica

Raltegravir viene eliminato nel fegato, principalmente tramite glucuronidazione. Negli adulti non sono state evidenziate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica tra pazienti con una insufficienza epatica moderata e soggetti sani. L'effetto di una insufficienza epatica grave sulla farmacocinetica di raltegravir non è stato studiato (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicologia non clinici, inclusi studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità embriofetale e tossicità giovanile con raltegravir sono stati eseguiti su topi, ratti, cani e conigli. Effetti a livelli di esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto ai livelli di esposizione clinica non indicano un particolare rischio per l'uomo.

#### Mutagenicità

Nessuna evidenza di mutagenicità e genotossicità è stata osservata nei test (Ames) di mutagenesi microbica *in vitro*, nei test di eluizione alcalina *in vitro* per la rottura del DNA, e negli studi di aberrazione cromosomiale *in vitro* e *in vivo*.

#### Carcinogenicità

Uno studio di carcinogenicità su raltegravir nei topi non ha mostrato alcun potenziale carcinogenico. Ai più alti livelli di dose, 400 mg/kg/die nelle femmine e 250 mg/kg/die nei maschi, l'esposizione sistemica è stata simile a quella della dose clinica di 400 mg due volte al giorno. Nei ratti sono stati identificati tumori (carcinoma a cellule squamose) del naso/nasofaringe con dosi di

300 e 600 mg/kg/die nelle femmine e 300 mg/kg/die nei maschi. Queste neoplasie potrebbero essere dovute al deposito e/o all'aspirazione del medicinale a livello della mucosa del naso/nasofaringe durante la somministrazione della dose mediante sonda gastrica e successiva irritazione e infiammazione cronica; è probabile che esse abbiano una modesta rilevanza nell'uso clinico. L'esposizione sistemica al NOAEL è stata simile a quella della dose clinica di 400 mg due volte al giorno. Sono risultati negativi studi standard di genotossicità per la valutazione di mutagenicità e clastogenicità.

#### Tossicità embriofetale

In studi di tossicità embriofetale su ratti e conigli, raltegravir non è risultato teratogeno. Un lieve aumento di coste soprannumerarie, una variante del normale processo di sviluppo, è stato osservato nei feti di ratto di madri con esposizioni a raltegravir di circa 4,4 volte l'esposizione dell'uomo con dosi di 400 mg due volte al giorno, calcolate sulla base di un AUC<sub>0-24 h</sub>. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo ad esposizioni di 3,4 volte l'esposizione nell'uomo ottenuta con dosi di 400 mg due volte al giorno, calcolate sulla base dell'AUC<sub>0-24 h</sub>. Dati simili non sono stati osservati nei conigli.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

- Idrossipropilcellulosa
- Sucralosio
- Mannitolo (E 421)
- Monoammonio glicirrinato
- Sorbitolo (E 420)
- Fruttosio
- Aroma di banana
- Saccarosio
- Crospovidone, tipo A
- Magnesio stearato
- Ipromellosa 2910/6 cP
- Macrogol/PEG 400
- Etilcellulosa 20 cP
- Idrossido di ammonio
- Trigliceridi a catena media
- Acido oleico
- Cellulosa microcristallina
- Carmellosa sodica

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni per la bustina non aperta.

Dopo la ricostituzione: 30 minuti se conservato a una temperatura di 30 °C o inferiore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere il paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Bustine in PET/alluminio/LLDPE.

Una scatola contiene 60 bustine, due siringhe dosatrici da 1 mL, due da 3 mL e due da 10 mL per somministrazione orale e 2 contenitori per la miscelazione.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Ogni bustina monouso contiene 100 mg di raltegravir, da ricostituire con 10 mL di acqua per ottenere una sospensione con concentrazione finale di 10 mg per mL.

Dopo la somministrazione del volume necessario, la sospensione rimasta nel contenitore per la miscelazione non può essere riusata e deve essere eliminata.

I genitori e/o le persone che forniscono assistenza devono essere istruiti a leggere l'opuscolo delle "Istruzioni per l'uso" prima della preparazione e della somministrazione di ISENTRESS granulato per sospensione orale a pazienti pediatrici.

La dose deve essere somministrata oralmente entro 30 minuti dalla miscelazione

Dettagli completi sulla preparazione e sulla somministrazione della sospensione si trovano nell'opuscolo "Istruzioni per l'uso" che è incluso nella scatola.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/436/005

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 dicembre 2007

Data del rinnovo più recente: 14 maggio 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.



## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).