

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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 (potassico).

Eccipienti: ogni compressa contiene 26,06 mg di lattosio 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) in pazienti adulti già trattati con evidenza di replicazione del virus HIV-1 nonostante la terapia antiretrovirale in corso.

Questa indicazione è sostenuta dai dati di sicurezza ed efficacia relativi a 2 studi in doppio cieco, controllati con placebo, di 24 settimane su pazienti con esperienza di trattamento (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nel trattamento dell'infezione da HIV. ISENTRESS deve essere usato in associazione con altre terapie antiretrovirali (ART) attive (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Posologia

Adulti

Il dosaggio raccomandato di ISENTRESS è di 400 mg, due volte al giorno, con o senza cibo. L'effetto del cibo sull'assorbimento di raltegravir è incerto (vedere paragrafo 5.2). Non è raccomandato masticare, frantumare o dividere le compresse.

Anziani

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

Bambini ed adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di ISENTRESS non è stata stabilita nei pazienti di età inferiore a 16 anni (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario nei pazienti con compromissione epatica lieve-moderata. La sicurezza e l'efficacia di ISENTRESS non è stata stabilita nei pazienti con disturbi epatici di base severi. Di conseguenza, ISENTRESS deve essere usato con cautela in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

Orale

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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 o il rapporto sessuale. Si devono continuare ad utilizzare opportune precauzioni.

Globalmente, nella farmacocinetica di raltegravir è stata osservata una variabilità considerevole inter- e intra-individuale (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

In pazienti con punteggio di sensibilità genotipica (GSS) >0 sono state osservate percentuali di risposta più elevate. Pazienti con GSS o punteggio di sensibilità fenotipica (PSS) =0 hanno presentato un rischio più elevato di sviluppare resistenza al raltegravir (vedere paragrafo 5.1). Il raltegravir deve essere usato in associazione con almeno un altro agente attivo al fine di aumentare il beneficio e ridurre il rischio di fallimento virologico e sviluppo di resistenza al raltegravir.

La sicurezza e l'efficacia di ISENTRESS non è stata stabilita nei pazienti con disturbi epatici di base severi. Di conseguenza, ISENTRESS deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

Ci sono dati molto limitati sull'uso del raltegravir in pazienti coinfectati con HIV e virus dell'epatite B (HBV) o virus dell'epatite C (HCV). I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con la terapia antiretrovirale di associazione presentano un rischio più elevato di sviluppare eventi avversi epatici 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 associazione. 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 serie, 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 ciò 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.

Usare cautela nel somministrare ISENTRESS in concomitanza a potenti induttori della uridin-difosfoglicuronosil-transferasi (UGT) 1A1 (ad es., la rifampicina). La 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, può essere preso in considerazione il raddoppio del dosaggio di ISENTRESS (vedere paragrafo 4.5).

Sono state riportate miopatia e rabdomiolisi; comunque la associazione di ISENTRESS a questi due eventi non è nota. 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).

Durante gli studi clinici in pazienti con infezione da HIV già sottoposti a terapia c'è stata una incidenza di cancro leggermente più alta nel gruppo trattato con raltegravir rispetto al gruppo che riceveva solo terapia di base ottimizzata. Al momento i dati sono insufficienti per poter escludere la possibilità che raltegravir possa essere associato con un rischio di cancro (vedere paragrafo 4.8).

ISENTRESS contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il raltegravir non è un substrato degli enzimi del citocromo P450 (CYP); non inibisce gli enzimi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A; e non induce il CYP3A4. Il raltegravir non è un inibitore delle UDP-glicuronosiltransferasi (UGT) 1A1 e 2B7, né inibisce il trasporto mediato dalla glicoproteina P. Sulla base di questi dati, non è previsto che ISENTRESS alteri la farmacocinetica di medicinali che sono substrati di questi enzimi o della glicoproteina P.

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

E' stata osservata una considerevole variabilità inter- e intraindividuale della farmacocinetica del raltegravir. Le informazioni d'interazione farmacologica che seguono sono basate su valori di medie geometriche; l'effetto nel singolo paziente non può essere prognosticato con esattezza.

Effetto del raltegravir sulla farmacocinetica di altri medicinali

In studi d'interazione, il raltegravir non ha avuto effetti rilevanti sulla farmacocinetica di tenofovir o midazolam.

Effetto di altri agenti sulla farmacocinetica del raltegravir

Considerato che raltegravir è metabolizzato principalmente attraverso la UGT1A1, deve essere usata cautela quando ISENTRESS è somministrato in concomitanza con induttori potenti della UGT1A1 (es. rifampicina). La rifampicina riduce i livelli plasmatici del raltegravir; l'impatto sulla efficacia del raltegravir non è noto. Comunque, se non è possibile evitare la somministrazione concomitante con rifampicina, può essere preso in considerazione un raddoppio del dosaggio di ISENTRESS (vedere paragrafo 4.4). L'impatto di altri potenti induttori di enzimi che metabolizzano farmaci, quali fenitoina e fenobarbitale, sull'UGT1A1 non è noto. Induttori meno potenti (ad es., efavirenz, nevirapina, rifabutina, glicocorticoidi, erba di S. Giovanni, pioglitazone) possono essere usati con il dosaggio raccomandato di ISENTRESS.

La somministrazione concomitante di ISENTRESS con altri medicinali noti per essere potenti inibitori della UGT1A1 (ad es., l'atazanavir) può aumentare i livelli plasmatici di raltegravir. Inoltre, il tenofovir 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, 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 era generalmente risultato simile al profilo di sicurezza dei pazienti che non hanno assunto questi agenti. Di conseguenza, non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

In soggetti sani la somministrazione concomitante di ISENTRESS con omeprazolo aumenta i livelli plasmatici di raltegravir. Poiché gli effetti dell'aumento del pH gastrico sull'assorbimento del raltegravir in pazienti infettati con HIV sono incerti, utilizzare ISENTRESS con medicinali che aumentano il pH gastrico (es. inibitori della pompa protonica e H2 antagonisti) solo se indispensabile.

Tabella 1
Dati di interazioni farmacocinetiche

Medicinali per area terapeutica	Interazioni (meccanismo, se noto)	Raccomandazioni nel caso di associazione terapeutica
ANTIRETROVIRALI		
<i>Inibitori della proteasi (IP)</i>		
atazanavir /ritonavir (raltegravir 400 mg b.i.d.)	raltegravir AUC ↑41% raltegravir C _{12h} ↑77% raltegravir C _{max} ↑24% (inibizione dell'UGT1A1)	Non necessario l'aggiustamento del dosaggio di ISENTRESS.
ritonavir (raltegravir 400 mg d.s.)	raltegravir AUC ↓16% raltegravir C _{12h} ↓1% raltegravir C _{max} ↓24%	Non necessario l'aggiustamento del dosaggio di ISENTRESS.
tipranavir /ritonavir (raltegravir 400 mg b.i.d.)	raltegravir AUC ↓24% raltegravir C _{12h} ↓55% raltegravir C _{max} ↓18% (inibizione dell'UGT1A1)	Non necessario l'aggiustamento del dosaggio di ISENTRESS.
<i>Inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici (NNRTI)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg d.s.)	raltegravir AUC ↓36% raltegravir C _{12h} ↓21% raltegravir C _{max} ↓36% (inibizione dell'UGT1A1)	Non necessario l'aggiustamento del dosaggio di ISENTRESS.
<i>Inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/nucleotidici</i>		
tenofovir (raltegravir 400 mg b.i.d.)	raltegravir AUC ↑49% raltegravir C _{12h} ↑3% raltegravir C _{max} ↑64% (meccanismo d'interazione sconosciuto) tenofovir AUC ↓10% tenofovir C _{12h} ↓13% tenofovir C _{max} ↓33%	Non necessario l'aggiustamento del dosaggio di ISENTRESS o di tenofovir disoproxil fumarato.
ANTIMICROBICI		
<i>Antimicobatterici</i>		
rifampicina (raltegravir 400 mg d.s.)	raltegravir AUC ↓40% raltegravir C _{12h} ↓61%	La rifampicina riduce i livelli plasmatici di ISENTRESS. Se

Medicinali per area terapeutica	Interazioni (meccanismo, se noto)	Raccomandazioni nel caso di associazione terapeutica
	raltegravir C_{max} ↓38% (inibizione dell'UGT1A1)	non è possibile evitare la somministrazione contemporanea con rifampicina, può essere preso in considerazione il raddoppio del dosaggio di ISENTRESS (vedere paragrafo 4.4).
SEDATIVI		
midazolam (raltegravir 400 mg b.i.d.)	midazolam AUC ↓8% midazolam C_{max} ↑3%	Non necessario l'aggiustamento del dosaggio di ISENTRESS o di midazolam. Questi risultati indicano che il raltegravir non è un induttore o un inibitore del CYP3A4; è pertanto atteso che il raltegravir non interferisca con la farmacocinetica dei medicinali substrati del CYP3A4.
ANTIULCERA		
omeprazolo (raltegravir 400 mg d.s.)	raltegravir AUC ↑ 321% raltegravir C_{12h} ↑ 146% raltegravir C_{max} ↑ 415%	La somministrazione concomitante di inibitori della pompa protonica od altri medicinali antiulcera può aumentare i livelli plasmatici del raltegravir. Non usare ISENTRESS con farmaci che aumentano il pH gastrico a meno che ciò non possa essere evitato.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sull'uso del raltegravir in donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. ISENTRESS non deve essere usato in gravidanza.

Registro delle gravidanze con anti-retrovirali

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

Allattamento

Non è noto se raltegravir venga escreto nel latte umano. Raltegravir viene, tuttavia, escreto nel latte di ratti che allattano. Nel ratto, alla dose materna di 600 mg/kg/die, le concentrazioni medie di sostanza attiva nel latte sono state circa 3 volte più elevate rispetto a quelle del plasma materno. L'allattamento al seno non è raccomandato in corso di trattamento con ISENTRESS. E', inoltre, raccomandato che le madri con infezione da HIV non allattino, al fine di evitare il rischio di trasmissione postnatale di HIV.

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

Non sono stati effettuati studi per valutare gli effetti di ISENTRESS sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Durante il trattamento con regimi terapeutici comprendenti ISENTRESS, in alcuni pazienti è stato, comunque, riportato capogiro, che può alterare la capacità di alcuni pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Pazienti con esperienza di trattamento

La valutazione della sicurezza di ISENTRESS in pazienti con esperienza di trattamento è basata su un insieme di dati provenienti da tre studi clinici randomizzati. In questi studi è stato utilizzato il dosaggio raccomandato di 400 mg due volte al giorno in associazione con la terapia di base ottimizzata (OBT) in 507 pazienti, confrontati con 282 pazienti che hanno assunto placebo in associazione con la OBT. Durante il trattamento in doppio cieco, il follow-up totale è stato di 332,2 pazienti-anni nel gruppo ISENTRESS 400 mg b.i.d. e di 150,2 pazienti-anni nel gruppo placebo.

Fra i pazienti del braccio ISENTRESS 400 mg due volte al giorno + OBT ed il braccio di confronto con placebo + OBT, le reazioni avverse più comunemente riportate (>10 % in uno o nell'altro gruppo), indipendentemente dall'intensità e dalla causalità sono state rispettivamente: diarrea nel 16,6 % e 19,5 % dei pazienti, nausea nel 9,9 % e 14,2 %, cefalea nel 9,7 % e 11,7 %, piressia nel 4,9% e 10,3% dei pazienti. In questa analisi di dati raggruppati, le percentuali d'interruzione della terapia a causa di reazioni avverse sono state del 12,0 % nei pazienti che ricevevano ISENTRESS + OBT e dell'1,4 % nei pazienti che ricevevano placebo + OBT.

Le reazioni cliniche avverse considerate dal ricercatore di intensità lieve, moderata o severa, con correlazione causale ad un qualsiasi medicinale della terapia di associazione, verificatesi con una frequenza numericamente più elevata tra i pazienti con esperienza di trattamento del braccio ISENTRESS + OBT (507) rispetto ai pazienti del braccio di confronto con placebo + OBT (N=282), con un'incidenza ≥ 1 % sono elencate di seguito, divise per classificazione sistemica-organica.

Le frequenze sono definite come comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$) e non comuni ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Classificazione sistemica-organica	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	capogiro	comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	vertigini	comune
Patologie gastrointestinali	dolore addominale, flatulenza, stipsi	comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	prurito, lipodistrofia acquisita, iperidrosi	comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia	comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	affaticamento, astenia	comune

Le reazioni avverse clinicamente importanti (serie e/o gravi) verificatesi in pazienti adulti che ricevevano ISENTRESS + OBT nei tre studi clinici randomizzati sono presentati di seguito.

Classificazione sistemica-organica	Reazione avversa	Frequenza
Patologie cardiache	infarto del miocardio	non comune
Patologie del sistema	anemia, neutropenia	non comune

emolinfopoietico		
Patologie del sistema nervoso	allodinia, cefalea	non comune
Patologie gastrointestinali	dolore addominale, flatulenza, gastrite, vomito	non comune
Patologie renali e urinarie	nefropatia tossica, sindrome nefritica, insufficienza renale, insufficienza renale cronica, necrosi tubulare renale	non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari, dolori alle estremità	non comune
Patologie del metabolismo e nutrizione	ipertrigliceridemia	non comune
Infezioni ed infestazioni	herpes simplex	non comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	sovradosaggio accidentale	non comune
Disturbi del sistema immunitario	ipersensibilità iatrogena, ipersensibilità*	non comune
Patologie epatobiliari	epatite	non comune
*Con ISENTRESS è stata osservata ipersensibilità in 2 pazienti. La terapia è stata interrotta e, previo rechallenge, i pazienti sono stati in condizione di riprendere la terapia con il medicinale.		

Sono stati riportati casi di cancro nei pazienti con esperienza di trattamento che hanno iniziato ISENTRESS con OBT ; in diversi casi si è trattato di recidive. I tipi e le incidenze delle specifiche neoplasie sono state quelle previste nella popolazione con immunodeficienza severa (molti avevano una conta delle cellule CD4 al di sotto delle 50 cell/mm³ e molti avevano diagnosi precedente di AIDS). Le neoplasie hanno incluso: sarcoma di Kaposi, linfoma, carcinoma a cellule squamose, carcinoma epatocellulare e cancro anale. Molti pazienti avevano altri fattori di rischio per il cancro che includevano tabagismo, papillomavirus e infezione da virus dell'epatite B in fase attiva. Non è noto se queste diagnosi di cancro siano correlabili all'uso di ISENTRESS (vedere paragrafo 4.4).

In soggetti trattati con ISENTRESS sono state osservate alterazioni di grado 2-4 dei valori di laboratorio della creatinichinasi (vedere tabella 2). Sono state riportate miopatia e rabdomiolisi; tuttavia, la correlazione di ISENTRESS con questi eventi non è nota. 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)

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

Negli studi di fase III, pazienti con coinfezione cronica attiva da epatite B e/o epatite C (N = 113/699 o 16,2%; HBV=6 %, HCV=9 %, HBV+HCV=1%) sono stati inclusi nell'arruolamento, purché i valori di AST, ALT e fosfatasi alcalina non eccedessero di oltre 5 volte il limite superiore della norma. In generale, il profilo di sicurezza di ISENTRESS 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. Alterazioni di grado 2 o maggiori dei valori di laboratorio di AST, ALT o bilirubina totale, indicative di un peggioramento dal basale, si sono verificate rispettivamente nel 26%, 27% e 12%, dei soggetti coinfezzati trattati con raltegravir, in confronto al 9%, 8% e 7% di tutti gli altri soggetti trattati con raltegravir.

Alterazioni degli esami di laboratorio

Una selezione di esami di laboratorio alterati (Gradi 2-4) osservati nei pazienti con esperienza di trattamento, che rappresentano un peggioramento rispetto al basale, sono presentati nella tabella 2.

Tabella 2
Alterazioni di grado 2 – 4 di esami dilaboratorio selezionate, riportate nei pazienti con esperienza di trattamento

Parametro di laboratorio	Limite	ISENTRESS [§] (N = 507)	Placebo [§] (N = 282)
Bilirubina sierica totale			
Grado 2	1,6 – 2,5 x ULN	5,3%	6,7%
Grado 3	2,6 – 5,0 x ULN	3,2%	2,5%
Grado 4	>5,0 x ULN	0,8%	0,0%
Aspartato aminotransferasi sierica			
Grado 2	2,6 – 5,0 x ULN	9,1%	5,7%
Grado 3	5,1 – 10,0 x ULN	2,2%	2,1%
Grado 4	>10,0 x ULN	0,4%	0,7%
Alanina aminotransferasi sierica			
Grado 2	2,6 – 5,0 x ULN	6,9%	7,8%
Grado 3	5,1 – 10,0 x ULN	3,0%	1,4%
Grado 4	>10,0 x ULN	0,6%	1,1%
Creatin chinasi sierica			
Grado 2	6,0 – 9,9 x ULN	2,2%	1,4%
Grado 3	10,0 - 19,9 x ULN	2,4%	1,8%
Grado 4	≥20,0 x ULN	2,2%	0,7%
†			
§ ISENTRESS 400 mg e placebo sono stati somministrati con la terapia di base ottimizzata (OBT). ULN = limite superiore del range normale [<i>Upper Limit of Normal range</i>].			

In pazienti che ricevevano atazanavir e/o tenofovir, alterazioni di grado 2 dei valori di laboratorio di AST o ALT, indicative di un peggioramento dal basale, si sono verificate rispettivamente nel 8,9% e 7,4% dei soggetti trattati con ISENTRESS, in confronto al 3,2% e 6,8% rispettivamente dei soggetti trattati con placebo. In modo simile, in pazienti che ricevevano atazanavir e/o tenofovir, alterazioni di grado 3-4 dei valori di laboratorio di AST o ALT si sono verificate rispettivamente nel 2,8% e 3,1% dei soggetti trattati con ISENTRESS, in confronto al 3,2% e 2,3% rispettivamente dei soggetti trattati con placebo.

In pazienti che ricevevano tipranavir, alterazioni di grado 2 dei valori di laboratorio di AST o ALT, indicative di un peggioramento dal basale, si sono verificate rispettivamente nel 14,3% e 9,2% dei soggetti trattati con ISENTRESS, in confronto al 8,9% e 6,7% rispettivamente dei soggetti trattati con placebo. In pazienti che ricevevano tipranavir, alterazioni di grado 3-4 dei valori di laboratorio di AST o ALT si sono verificate rispettivamente nel 3,1% e 9,2% dei soggetti trattati con ISENTRESS, in confronto al 6,7% e 11,1% rispettivamente dei soggetti trattati con placebo.

4.9 Sovradosaggio

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

In caso di sovradosaggio, è ragionevole fare uso delle comuni misure di supporto, per 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, il raltegravir si presenta come sale di potassio. La dializzabilità di ISENTRESS non è nota.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirale per uso sistemico, Altri Antivirali, codice ATC: J05AX08.

Meccanismo d'azione

Raltegravir è un inibitore dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi, attivo contro il virus dell'immunodeficienza acquisita (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 ± 20 nM ha determinato un'inibizione del 95% (IC₉₅) della replicazione dell'HIV-1 (rispetto ad una cultura infettata dal virus e non trattata) in culture di cellule linfoidi T umane infettate con una linea cellulare della variante H9IIIB dell'HIV-1 adottata. Inoltre, il raltegravir ha inibito la replicazione virale in culture di cellule mononucleari di sangue periferico umano attivate mitogeneticamente ed infettate con diversi isolati clinici primari di HIV-1 che hanno incluso isolati resistenti ad inibitori della trascrittasi inversa ed a inibitori della proteasi.

Resistenza

La maggior parte dei virus isolati da pazienti che non rispondevano al raltegravir, presentavano un grado elevato di resistenza al raltegravir, da riferirsi alla comparsa di due o più mutazioni. La gran parte avevano 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. Queste mutazioni chiave riducono la sensibilità virale al raltegravir ed il sommarsi di altre mutazioni determina un'ulteriore riduzione della sensibilità al 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. Dati preliminari indicano la potenzialità che possa verificarsi almeno un certo grado di resistenza crociata tra raltegravir ed altri inibitori dell'integrasi.

Esperienza clinica

Efficacia di ISENTRESS in pazienti con esperienza di trattamento.

Con BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2 (studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, attualmente in corso) vengono valutate la sicurezza e l'attività antiretrovirale di ISENTRESS 400 mg b.i.d. 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 farmaco di ciascuna delle tre 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, ISENTRESS 400 mg b.i.d. 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 24 settimane

Gli esiti a 24 settimane dei pazienti trattati con il dosaggio raccomandato di ISENTRESS 400 mg b.i.d. relativi agli studi BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2 valutati globalmente sono mostrati nella tabella 3.

Tabella 3
Risultati di efficacia alla settimana 24

BENCHMRK 1 e 2 raggruppati	ISENTRESS 400 mg b.i.d. + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Parametro		
Percentuale con HIV-RNA < 400 copie/ml (IC 95%)		
Tutti i pazienti [†]	75 (71, 79)	40 (34, 47)
caratteristiche al basale [‡]		
HIV-RNA > 100.000 copie/ml	64 (56, 71)	18 (11, 29)
≤ 100.000 copie/ml	85 (81, 89)	52 (44, 60)
conta CD4 ≤ 50 cell/mm ³	62 (54, 70)	21 (13, 32)
> 50 e ≤ 200 cell/mm ³	82 (76, 88)	46 (35, 57)

> 200 cell/mm ³	87 (80, 92)	55 (43, 67)
punteggio di sensibilità (GSS) [§]		
0	55 (45, 64)	9 (4, 19)
1	84 (78, 90)	40 (30, 51)
2 o più	85 (78, 90)	69 (56, 79)
Percentuale con HIV-RNA < 50 copie/ml (IC 95%)		
tutti i pazienti [†]	63 (58, 67)	34 (28, 40)
caratteristiche al basale [‡]		
HIV-RNA > 100.000 copie/ml	47 (39, 55)	15 (8, 24)
≤ 100.000 copie/ml	74 (69, 79)	44 (36, 52)
conta CD4 ≤ 50 cell/mm ³	44 (35, 52)	17 (10, 28)
> 50 e ≤ 200 cell/mm ³	69 (61, 76)	43 (33, 55)
> 200 cell/mm ³	80 (73, 87)	42 (31, 54)
punteggio di sensibilità (GSS) [§]		
0	44 (35, 54)	6 (2, 15)
1	71 (63, 77)	37 (28, 48)
2 o più	71 (63, 78)	56 (43, 68)
Variatione media cellule CD4 (IC 95%), cell/mm³		
tutti i pazienti [‡]	84 (75, 93)	37 (27, 46)
caratteristiche al basale [‡]		
HIV-RNA > 100.000 copie/ml	105 (90, 120)	32 (16, 47)
≤ 100.000 copie/ml	72 (61, 83)	39 (27, 51)
conta CD4 ≤ 50 cell/mm ³	89 (76, 102)	36 (22, 50)
> 50 e ≤ 200 cell/mm ³	95 (81, 109)	40 (27, 52)
> 200 cell/mm ³	64 (46, 82)	34 (11, 56)
punteggio di sensibilità (GSS) [§]		
0	77 (56, 97)	15 (2, 27)
1	86 (74, 99)	35 (19, 51)
2 o più	83 (69, 98)	58 (39, 77)

[†] 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%.

[‡] 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*.

[§] 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 farmaco 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 farmaco attivo della OBT.

Risultati a lungo termine

Dati di efficacia a lungo termine di ISENTRESS 400 mg b.i.d. in pazienti con esperienza di trattamento fino a 48 settimane sono disponibili dallo studio di fase II di ottimizzazione della dose (protocollo 005). Alla settimana 24, il 71 % dei pazienti che ricevevano ISENTRESS 400 mg b.i.d. hanno mantenuto valori di HIV RNA <400 copie/ml e il 56 % ha anche mantenuto i valori di HIV RNA <50 copie/ml. Nelle 48 settimane di trattamento, il 64 % dei pazienti che hanno ricevuto ISENTRESS 400 mg b.i.d. hanno mantenuto valori di HIV RNA <400 copie/ml ed il 46 % ha anche mantenuto valori di HIV RNA <50 copie/ml.

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura definita come "approvazione condizionata". Ciò significa che devono essere fornite ulteriori evidenze su questo medicinale. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) revisionerà annualmente le nuove informazioni sul medicinale e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Raltegravir viene rapidamente assorbito, con un t_{max} di circa 3 ore dopo una 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 dosaggio da 100 mg a 1600 mg. La C_{12h} aumenta proporzionalmente alla dose nell'ambito di un range di dosaggio da

100 mg a 800 mg, ed aumenta leggermente meno rispetto ad un aumento proporzionale alla dose nell'arco di dosaggio da 100 mg a 1600 mg. Nei pazienti la proporzionalità della dose non è stata stabilita.

Con una formulazione di dosaggio di due volte al giorno, lo stato di equilibrio della farmacocinetica viene raggiunto rapidamente, entro circa i primi due 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.

ISENTRESS 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 rilevante, con un aumento del 13% rispetto all'assunzione a digiuno. La C_{12h} del 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 del 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 del 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 del raltegravir. Per la C_{12h} osservata nei BENCHMRK 1 e 2, il coefficiente di variazione (CV) per la variabilità inter-individuale è pari a 212%, mentre la CV per la variabilità intra-individuale è pari a 122%. Fonti di variabilità possono includere differenze nella assunzione concomitante di cibo e di farmaci.

Distribuzione

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

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

Metabolismo ed escrezione

L'emivita terminale apparente di raltegravir è di circa 9 ore con una più breve fase α 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 stata escreta rispettivamente nelle feci e nelle urine. Nelle feci era presente solo raltegravir, la maggior parte del quale è probabilmente derivato dall'idrolisi del raltegravir-glicuronide escreto nella bile, come osservato negli studi preclinici. Due componenti, identificati come raltegravir e raltegravir-glicuronide, 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-glicuronide. Studi con l'uso di isoforme selettive di inibitori chimici e UDP-glicuronosiltransferasi (UGT) espresse da cDNA mostrano che l'UGT1A1 è l'enzima principale responsabile per la formazione di raltegravir-glicuronide. Ciò indica che il meccanismo principale della clearance del raltegravir nell'uomo è la glicuronidazione 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 del dosaggio non è considerato necessario in soggetti con attività UGT1A1 dovuta a polimorfismo genetico.

Popolazioni speciali

Bambini

La farmacocinetica di raltegravir in pazienti pediatriche non è stata stabilita.

Anziani

Non è stato rilevato un effetto clinicamente significativo dell'età sulla farmacocinetica del raltegravir, nell'ambito del range di età studiato (19 – 71 anni, con un numero limitato (8) di soggetti di età superiore ai 65 anni).

Sesso, razza e BMI

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

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

Il raltegravir viene eliminato nel fegato, principalmente tramite glicuronidazione. Non sono state evidenziate differenze clinicamente rilevanti 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 e tossicità embriofetale con il 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

Sono in corso e da completare studi di cancerogenicità a lungo termine (2 anni) su raltegravir nel roditore.

Tossicità embriofetale

In studi di tossicità embriofetale su ratti e conigli, il raltegravir non è risultato teratogeno. Un lieve aumento di coste soprannumerarie sono state osservate in cuccioli di gravide di ratto con esposizioni al raltegravir di circa 4,4 volte l'esposizione dell'uomo con dosaggi di 400 mg due volte al giorno, calcolato sulla base di un $AUC_{0-24\text{ h}}$. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo ad esposizioni 3,4 volte l'esposizione nell'uomo ottenuta con dosaggi di 400 mg due volte al giorno, calcolato sulla base dell' $AUC_{0-24\text{ h}}$ (vedere paragrafo 4.6). 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 (E 171)
- polietilen glicole 3350
- talco
- ferro ossido rosso (E 172)
- ferro ossido nero (E 172)

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.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene a prova di bambino. Sono disponibili 2 confezioni: 1 flacone da 60 compresse ed una confezione multipla contenente 3 flaconi da 60 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: <GG mese AAA>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**
- C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
P.O.Box 581
2003 PC Haarlem
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Non pertinente.

• ALTRE CONDIZIONI

Sistema di Farmacovigilanza

Il Titolare della Autorizzazione all' Immissione in Commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 2 presentata nel Modulo 1.8.1 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo precedentemente e per tutto il tempo in cui il medicinale è sul mercato.

Piano di Gestione del Rischio

Il titolare della Autorizzazione all' Immissione in Commercio si impegna ad effettuare gli studi e ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel Piano di Farmacovigilanza, come concordato nella versione 2.1 del Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan RMP*) descritto nel Modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP concordato dal CHMP.

In accordo con la linea guida del CHMP sui Sistemi di Gestione del Rischio sui medicinali per uso umano, il RMP aggiornato deve essere presentato nello stesso momento della presentazione del Rapporto periodico di aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR) successivo.

In aggiunta, un RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando viene ricevuta una nuova informazione che possa avere impatto sulle attuali Specifiche di Sicurezza, sul piano di Farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio;
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo stabilito (farmacovigilanza o minimizzazione del rischio);
- a seguito di richiesta dell'EMEA.

C. OBBLIGHI SPECIFICI CHE DEVONO ESSERE SODDISFATTI DAL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il Titolare della Autorizzazione all' Immissione in Commercio completerà il seguente programma di studi entro le scadenze specificate. I risultati degli studi saranno tenuti in considerazione nel bilancio rischio beneficio durante la valutazione della domanda per il rinnovo.

Area	Descrizione	Due date
Clinica	Per supportare ulteriormente la valutazione beneficio/rischio, l'Azienda si impegna a fornire al CHMP i dati di sicurezza ed efficacia a 48 settimane provenienti dal Protocollo di fase III 018 in corso (<i>Studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo per valutare la sicurezza e la attività antiretrovirale di MK-0518 in associazione con una Terapia Ottimizzata di Base (OBT), versus Terapia Ottimizzata di Base da sola, in pazienti infettati con HIV con resistenza documentata ad almeno 1 farmaco in ciascuna delle 3 classi di terapie orali antiretrovirali registrate</i>) e dal Protocollo 019 (<i>Studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo per valutare la sicurezza e la attività antiretrovirale di MK-0518 in associazione con una Terapia Ottimizzata di Base (OBT), versus Terapia Ottimizzata di Base da sola, in pazienti infettati con HIV con resistenza documentata ad almeno 1 farmaco in ciascuna delle 3 classi di terapie orali antiretrovirali registrate</i>) per la revisione.	Presentazioni e dei rapporti degli studi entro: 31-Mar-2008
Clinica	L'Azienda si impegna a fornire al CHMP piani dettagliati e specifici per il monitoraggio della resistenza con aggiornamenti ad intervalli frequenti.	31-Dic-2007
Clinica	L'Azienda si impegna a fornire al CHMP il protocollo completo per uno studio osservazionale post-autorizzativo di sicurezza come specificato nel RMP per la valutazione prima dell'inizio dello studio.	31-Mar-2008

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio per le confezioni individuali

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ISENTRESS 400 mg compresse rivestite con film
raltegravir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 400 mg di raltegravir (potassico)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/XXX/XXX

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ISENTRESS

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio per le confezioni multiple

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ISENTRESS 400 mg compresse rivestite con film
raltegravir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 400 mg di raltegravir (potassico)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla contenente 180 (3 flaconi da 60) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/XXX/XXX

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ISENTRESS

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ISENTRESS 400 mg – etichetta del flacone per le confezioni individuali****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ISENTRESS 400 mg compresse rivestite con film
raltegravir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 400 mg di raltegravir (potassico)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/XXX/XXX

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ISENTRESS 400 mg – etichetta del flacone per le confezioni multiple****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ISENTRESS 400 mg compresse rivestite con film
raltegravir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 400 mg di raltegravir (potassico)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Componente di una confezione multipla comprendente 3 flaconi, contenente ciascuno 60 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON**

UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/XXX/XXX

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

ISENTRESS 400 mg compresse raltegravir

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il suo medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è ISENTRESS e a che cosa serve
2. Prima di prendere ISENTRESS
3. Come prendere ISENTRESS
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ISENTRESS
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È ISENTRESS E A CHE COSA SERVE

Che cos'è ISENTRESS

ISENTRESS agisce contro il Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV). Questo è il virus che causa la sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS).

Come funziona ISENTRESS

Il virus produce un enzima chiamato HIV integrasi. Questo aiuta il virus a moltiplicarsi nelle cellule del suo corpo. ISENTRESS ferma l'attività di questo enzima. Quando usato con altri farmaci, ISENTRESS può ridurre la quantità di HIV nel suo sangue (questa è denominata "carica virale") e aumenta il numero delle sue cellule CD4 (un tipo di globulo bianco che gioca un ruolo importante nel mantenere un sistema immunitario sano per aiutare a combattere l'infezione).

La riduzione della quantità di HIV nel sangue può migliorare il funzionamento del suo sistema immunitario. Questo significa che il suo organismo può combattere meglio l'infezione.

ISENTRESS può non avere questi effetti in tutti i pazienti.

ISENTRESS non è una cura per l'infezione da HIV.

Quando deve essere usato ISENTRESS?

ISENTRESS è usato per trattare persone adulte con infezione da HIV che non rispondono adeguatamente alle medicine antiretrovirali con cui sono attualmente in trattamento. Il suo medico le ha prescritto ISENTRESS per aiutare a tenere sotto controllo la sua infezione da HIV.

2. PRIMA DI PRENDERE ISENTRESS

Non prenda ISENTRESS

- se è allergico (ipersensibile) al raltegravir o ad uno qualsiasi degli eccipienti delle compresse (elencati nella sezione 6. Altre Informazioni).

Faccia particolare attenzione con ISENTRESS

Ricordi che ISENTRESS non è una cura per l'infezione da HIV. Ciò significa che lei può continuare a prendersi infezioni od altre malattie associate con l'HIV. Continui a vedere il suo medico regolarmente mentre è in trattamento con ISENTRESS.

ISENTRESS non deve essere usato in bambini e adolescenti.

Alcuni pazienti che assumono la terapia antiretrovirale di associazione possono sviluppare una malattia dell'osso, definita osteonecrosi (morte del tessuto osseo per mancanza di apporto di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di associazione, l'uso di corticosteroidi, il consumo di alcol, immunosoppressione severa, un indice di massa corporea più elevato possono essere, tra gli altri, alcuni dei molti fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni dell'osteonecrosi sono rigidità, sofferenza e dolore alle articolazioni (specialmente dell'anca, del ginocchio e della spalla) e difficoltà motoria. Se lei nota uno di questi sintomi, contatti il medico curante.

Dica al suo medico se ha avuto in precedenza problemi al fegato, incluse l'epatite B o l'epatite C. E' possibile che il suo medico voglia valutare la gravità della malattia al fegato prima di decidere se lei può assumere ISENTRESS.

L'HIV si trasmette attraverso il contatto con il sangue o con il contatto sessuale con una persona con HIV.

L'assunzione di ISENTRESS non ha mostrato di ridurre il rischio di trasmettere l'HIV ad altri attraverso il contatto sessuale od il contatto con il sangue.

Informi immediatamente il suo medico se lei nota qualsiasi sintomo di infezione. In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi.

Contatti immediatamente il medico curante nel caso avvertisse dolore, dolorabilità o debolezza muscolari immotivate in corso di trattamento con ISENTRESS.

Dica al suo medico se lei ha il cancro, se le è stato detto che lei è a rischio di cancro o se lei ha una sospetta formazione sul suo corpo. Vedere sezione 4 di questo foglio illustrativo.

Assunzione di ISENTRESS con altri medicinali

ISENTRESS potrebbe interagire con altri medicinali. Non è noto se Raltegravir abbia un effetto importante sui livelli nel sangue di altri agenti utilizzati per il trattamento dell'HIV. Inoltre, non è noto se le concentrazioni nel sangue di raltegravir siano affette in misura considerevole da altri agenti utilizzati per il trattamento dell'HIV. Ulteriori informazioni saranno comunque disponibili con l'aumento dell'esperienza di utilizzo del raltegravir.

Informi il suo medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto:

- rifampicina (medicina usata per il trattamento di alcune infezioni, quali la tubercolosi)
- medicinali usati per trattare l'ulcera o il bruciore dello stomaco (per es., omeprazolo, cimetidina, ranitidina)
- qualsiasi altro medicinale, con o senza prescrizione medica.

Assunzione di ISENTRESS con cibi e bevande

Lei può prendere ISENTRESS con o senza cibo o bevande.

Gravidanza e allattamento

Prima di prendere ISENTRESS dica al suo medico se si trova in stato di gravidanza, se potrebbe iniziare una gravidanza o se sta allattando. Nel caso rimanga in gravidanza lo dica immediatamente al suo medico.

- ISENTRESS non è raccomandato in gravidanza perchè non è stato studiato in donne incinte.

- Donne con l'HIV non devono allattare i loro bambini perchè questi possono essere infettati con l'HIV attraverso il latte materno. Chieda al suo medico quale può essere il modo migliore di nutrire il suo bambino.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale se lei è in stato di gravidanza o sta allattando.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non usi macchinari o non guidi se sente un senso di stordimento dopo aver preso ISENTRESS.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di ISENTRESS

ISENTRESS contiene lattosio. Se il medico le ha detto che ha una intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

3. COME PRENDERE ISENTRESS

Prenda ISENTRESS seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista. ISENTRESS deve essere utilizzato in combinazione con altri medicinali per l'HIV.

Quanto prenderne

- La dose usuale di ISENTRESS è una compressa (400 mg) per bocca due volte al giorno.
- Si raccomanda di non masticare, frantumare o dividere le compresse.
- Lei può prendere ISENTRESS con o senza cibo o bevande.
- Non cambi la sua dose o interrompa ISENTRESS senza aver prima parlato con il suo medico.

Se prende più ISENTRESS di quanto deve

Non prenda più compresse di quanto prescritto dal suo medico.

Se dovesse prendere troppe compresse contatti il suo medico.

Se dimentica di prendere ISENTRESS

- Se dovesse dimenticarsi di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda.
- Comunque, se è il momento della sua dose successiva, salti la dose non presa e torni allo schema di assunzione solito.
- Non prenda una dose doppia di ISENTRESS per compensare la dimenticanza della compressa.

Se interrompe il trattamento con ISENTRESS

E' importante che lei prenda ISENTRESS esattamente come prescritto dal suo medico. Non interrompa il trattamento perchè:

- È molto importante prendere tutti i farmaci per l'HIV come prescritto ed agli esatti orari previsti della giornata. Questo permetterà ai suoi farmaci di funzionare meglio. Ciò diminuirà anche la possibilità che i farmaci non riescano più a combattere l'HIV (definito anche "resistenza al farmaco").
- Quando la quantità del suo ISENTRESS comincia a diminuire, se ne procuri dell'altro dal suo medico o farmacista. Ciò perchè è molto importante non rimanere senza il farmaco, anche per un periodo breve. Durante una breve interruzione nell'assunzione del farmaco la quantità di virus nel suo sangue può aumentare. Questo può significare che il virus HIV sviluppi resistenza ad ISENTRESS e diventi più difficile da trattare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di ISENTRESS, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, ISENTRESS può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati comuni (si verificano con una frequenza compresa tra 1 e 10 pazienti su 100):

- sensazione di stordimento
- mal di stomaco; eccessiva presenza di gas nello stomaco o nell'intestino; costipazione
- prurito; distribuzione atipica dell'adipe nel corpo e nel viso; sudorazione eccessiva
- dolore alle articolazioni
- stanchezza; stanchezza o debolezza insolite

Effetti indesiderati non comuni (si verificano con una frequenza compresa tra 1 e 10 pazienti su 1000):

- attacco cardiaco
- stanchezza, affanno durante uno sforzo e pallore; bassa conta dei globuli bianchi che combattono le infezioni
- altro dolore, mal di testa
- infiammazione dello stomaco; vomito
- malattia del rene
- contrazione involontaria di un muscolo; dolore a braccia o gambe
- trigliceridi alti nel sangue
- infezione da herpes o condizione virale dovuta all'herpes
- reazione allergica
- infiammazione del fegato

Ci sono state segnalazioni di dolore, dolorabilità o debolezza muscolari in corso di trattamento con ISENTRESS.

Sono stati riportati casi di cancro in pazienti che assumevano ISENTRESS. Non è noto se questi casi di cancro siano stati causati da ISENTRESS.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE ISENTRESS

- Tenere ISENTRESS fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Non prendere ISENTRESS dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene ISENTRESS

- Il principio attivo è raltegravir. Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di raltegravir (potassico).
- Gli eccipienti sono: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, calcio fosfato dibasico anidro, ipromellosa 2208, polossamero 407, sodio stearil fumarato e magnesio stearato. In aggiunta il rivestimento contiene i seguenti eccipienti: alcool polivinilico, titanio diossido (E171), polietilen glicole 3350, talco, ferro ossido rosso (E 172) e ferro ossido nero (E172).

Descrizione dell'aspetto di ISENTRESS e contenuto della confezione

La compressa rivestita con film è di forma ovale, rosa con inciso "227" su un lato.

- Sono disponibili due confezioni: 1 flacone da 60 compresse, ed una confezione multipla contenente 3 flaconi da 60 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è: **Il produttore è:**

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39, Postbus 581
NL-2003 PC Haarlem
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su ISENTRESS, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België/Belgien

Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge/Belgisch bijhuis
Tél/Tel: +32 (0) 800 38693
MSDBelgium_info@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge
Tél: +32 (0) 800 38693
MSDBelgium_info@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3740
info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme, IDEA, Inc., org. sl.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta

A.M.Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6100
medinfo_mt@merck.com

Danmark

Merck Sharp & Dohme
Tlf: +45 43 28 77 66
dkmail@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: +31 (0) 23 5153153
msdbvnl@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: +49 (0) 89 4561 2612
Infocenter@msd.de

Norge

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 613 9750
msdeesti@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme G.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Ελλάδα

BIANEE A.E
Τηλ: +3 0210 80091 11
Mailbox@vianex.gr.

Polska

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

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
ISENTRESS@msd.es

France

Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret
Tél: +33 (0) 1 47 54 87 00
contact@msd-france.com

Ireland

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

Ísland

Merck Sharp & Dohme Ísland ehf.
Sími: +354 520 8600
ISmail@merck.com

Italia

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.
Tel: +39 06 361911
doccen@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme (Middle East) Limited.
Τηλ: +357 22866700
info_cyprus@merck.com

Latvija

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

Lietuva

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

Portugal

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

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

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc.
Tel.: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 8 626 1400
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp and Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medinfo_uk@merck.com

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

Questo farmaco ha ricevuto "approvazione condizionale".
Questo significa che ulteriori evidenze su questo farmaco devono essere ancora rilevate.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) revisionerà annualmente le nuove informazioni sul medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.