

Annexe I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ISENTRESS 400 mg, comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Raltégravir (sous forme de sel de potassium).....	400 mg
Pour un comprimé	

Excipient : chaque comprimé contient 26,06 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé ovale, de couleur rose, imprimé "227" sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ISENTRESS est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte en échappement immunovirologique, ayant présenté un échec ou une intolérance aux médicaments des 3 classes antirétrovirales (cf 4.4 et 5.1).

Cette indication repose sur l'analyse de la réponse immunologique et virologique à 16 semaines dans deux études cliniques de phase III et à 24 semaines dans une étude clinique de phase IIb.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

La posologie recommandée est de 400 mg par voie orale, deux fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. ISENTRESS doit être administré en association avec d'autres antirétroviraux (voir rubrique 4.5).

Sujet âgé

Les informations disponibles chez le sujet âgé sont limitées (voir rubrique 5.2).

Enfant

La tolérance et l'efficacité chez l'enfant de moins de 16 ans n'ont pas été établies (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas de donnée disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au raltégravir ou à l'un des excipients.
- ISENTRESS ne doit pas être co-administré avec des médicaments inducteurs puissants de l'UGT1A1 tels que la rifampicine, la phénytoïne et le phénobarbital (Voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le raltégravir a une barrière génétique basse. ISENTRESS doit être utilisé en association avec au moins un autre médicament antirétroviral potentiellement actif.

Les patients doivent être informés qu'ISENTRESS, comme les traitements antirétroviraux actuels, ne guérit pas l'infection par le VIH et n'a pas prouvé qu'il prévenait le risque de transmission par voie sexuelle ou par voie sanguine. Les précautions appropriées doivent être maintenues.

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C

Dans les études de phase III, les patients avec une hépatite B et/ou C active chronique (mais non aiguë) concomitante (n=113/699 soit 16,2 %) ont été autorisés à participer aux essais cliniques sous réserve que leurs tests hépatiques initiaux soient ≤ 5 fois la limite supérieure de la normale. Globalement, le profil de tolérance d'ISENTRESS chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C a été comparable à celui observé chez les patients sans co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C, les valeurs des ASAT et des ALAT ayant été légèrement plus élevées dans le sous-groupe avec co-infection et ce dans les 2 groupes de traitement.

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut survenir et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été typiquement observées au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci* (autrefois connu sous le nom de *Pneumocystis carinii*). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Ce médicament ne doit pas être administré aux patients présentant une intolérance héréditaire au galactose (rare), un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Le raltégravir est essentiellement métabolisé par l'UDP-glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1). Le raltégravir n'est pas un inhibiteur de l'UGT1A1 ni de l'UGT2B7.

Le raltégravir n'est pas un substrat des cytochromes P450 (CYP). Il n'est pas un inhibiteur du CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A. Le raltégravir n'est pas un inducteur du CYP3A4.

Le raltégravir est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). Le raltégravir n'est pas un inhibiteur de P-gp.

La co-administration d'ISENTRESS avec des médicaments qui sont des inducteurs puissants de l'UGT1A1 tels que la rifampicine, la phénytoïne et le phénobarbital n'est pas autorisée dans le cadre de l'ATU de cohorte d'ISENTRESS ; leur co-administration avec ISENTRESS peut en altérer les concentrations plasmatiques.

Effet du raltégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

Lors d'études d'interaction, le raltégravir n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la lamivudine, du ténofovir, de l'étravirine et du midazolam.

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du raltégravir :

Lors des études d'interaction, l'atazanavir/ritonavir, l'efavirenz, le ritonavir, le ténofovir et le tipranavir/ritonavir n'ont pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du raltégravir. Cependant, dans ces études, une variabilité inter-individuelle importante a été observée, ce qui nécessite une vigilance particulière lors de la co-administration du raltégravir avec ces médicaments.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée pertinente concernant l'utilisation du raltégravir chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'administration de ce médicament pendant la grossesse ne pourra être envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus par le fœtus.

Allaitement

Quelles que soient les circonstances, il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leurs enfants pour éviter la transmission du VIH.

Le passage éventuel du raltégravir dans le lait maternel humain n'est pas connu. Toutefois, chez des rates ayant reçu une dose de 600 mg/kg/jour de raltégravir, la concentration moyenne retrouvée dans le lait a été environ 3 fois plus élevée que celle retrouvée dans le plasma maternel. L'allaitement est déconseillé au cours du traitement par ISENTRESS.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été réalisée avec ce médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des cas d'étourdissements ont été rapportés chez certains patients recevant un traitement par ISENTRESS. Ceci doit être pris en compte pour l'évaluation de l'aptitude d'un patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

L'évaluation de la tolérance d'ISENTRESS chez les patients préalablement traités est basée sur les données de tolérance combinées de 3 études cliniques randomisées (Protocole 005, Protocole 018 et Protocole 019) ayant utilisé la dose recommandée d'ISENTRESS (400 mg x 2/jour) en association avec un traitement de fond optimisé (TO) chez 507 patients, comparativement à 282 patients prenant un placebo en association avec le TO. Au cours de la phase de traitement en double aveugle, le suivi total a été de 260,8 patient-années dans le groupe ISENTRESS 400 mg x 2/jour et de 126,6 patient-années dans le groupe placebo.

Pour les patients du groupe ISENTRESS (400 mg x 2/jour) + TO et ceux du groupe comparateur placebo + TO dans l'analyse combinée des 3 études cliniques (Protocole 005, Protocole 018 et Protocole 019), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10 %), quelle que soit leur intensité et quelque soit le traitement associé, ont été respectivement: diarrhée chez 15,6 % et 19,1 %, nausées chez 9,5 % et 13,1%, céphalées chez 8,7 % et 11,7 % des patients. Dans cette analyse combinée, les taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables ont été de 1,8 % chez les patients traités par ISENTRESS + TO et de 1,4 % chez les patients traités par placebo + TO.

Les effets indésirables cliniques liés au traitement, d'intensité modérée à sévère survenus chez ≥ 2% des patients préalablement traités dans le groupe ISENTRESS 400 mg + TO (n= 507) et dans le groupe comparateur placebo + TO (n = 282) ont été la diarrhée (3,7% et 3,5%), les nausées (2,2% et 3,2%) et les céphalées (2,2% et 1,4%).

Les effets indésirables survenus chez moins de 2% des patients préalablement traités (n = 789) du groupe ISENTRESS + TO et d'intensité modérée à sévère sont listés ci-dessous en fonction du système d'organes.

Les fréquences sont définies comme suit : fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

système d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Troubles cardiaques	infarctus du myocarde, palpitations, extrasystoles ventriculaires	peu fréquent
Troubles hématologiques et du système lymphatique	anémie, anémie macrocytaire, neutropénie	peu fréquent
Troubles du système nerveux	sensations vertigineuses neuropathie périphérique, allodynie, neuropathie, paresthésies, polyneuropathie, somnolence, céphalées de tension	fréquent peu fréquent
Troubles oculaires	troubles visuels	peu fréquent
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	vertiges	peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Epistaxis	peu fréquent
Troubles gastro-intestinaux	douleur abdominale distension abdominale, douleur abdominale haute, gêne abdominale, douleur gastro-intestinale, dyspepsie, flatulence, gastrite, glossite, constipation, vomissements	fréquent peu fréquent
Troubles du rein et des voies urinaires	néphropathie toxique, syndrome néphrotique, nycturie, pollakiurie, défaillance rénale, insuffisance rénale	peu fréquent
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	lipodystrophie acquise, éruption, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, dermatite acnéiforme, hyperhidrose, érythème, lipoatrophie, sueurs nocturnes, xérodermie, prurit	peu fréquent
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	douleur des extrémités, arthralgie, dorsalgie, spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique, myalgie, myosite	peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diabète sucré, anomalie des graisses corporelles, obésité centrale, dyslipidémie, faciès émacié, hyperlactacidémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie, augmentation de l'appétit, perte de poids, prise de poids	peu fréquent
Infections et infestations	cellulite, herpès, infection cutanée	peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie, fatigue pyrexie, gêne thoracique, frissons, sensation de chaleur, inflammation, irritabilité	fréquent peu fréquent
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité, hypersensibilité médicamenteuse	peu fréquent
Troubles hépatobiliaires	hépatite, hépatomégalie	peu fréquent
Troubles des organes de reproduction et du sein	troubles de l'érection, gynécomastie	peu fréquent
Troubles psychiatriques	dépression, insomnie, rêves étranges, anxiété	peu fréquent

Evénements graves rares

Liés au médicament

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés dans les 3 études cliniques Protocole 005, Protocole 018 et Protocole 019: hypersensibilité (réaction d'hypersensibilité chez 4 patients traités par ISENTRESS ; 2 patients ont interrompu le traitement et ont pu le reprendre après un test de réintroduction ; 2 patients ont poursuivi le traitement), anémie, neutropénie, infarctus du myocarde, gastrite, hépatite, néphropathie toxique et insuffisance rénale, hypersensibilité médicamenteuse.

Apparition de tumeurs

Un taux de cancers plus élevé a été observé, en particulier dans les 3 premiers mois de traitement, chez les patients pré-traités utilisant ISENTRESS en association avec un TO, comparativement aux patients recevant un placebo en association avec un TO ; plusieurs de ces cancers étaient des récives. Les types et les taux des cancers étaient ceux attendus dans une population hautement immunodéprimée (certains patients avaient un nombre de CD4 inférieur à 50 cellules/mm³ et la plupart avaient un diagnostic de SIDA). Les cancers comprenaient sarcome de Kaposi, lymphome, carcinome cellulaire squameux, carcinome hépatocellulaire et cancer anal. L'existence d'un lien entre l'utilisation d'ISENTRESS et l'apparition de ces tumeurs, en particulier viro-induites n'est pas établie à ce jour.

Anomalies biologiques

Les anomalies biologiques de grade 3-4 correspondant à une aggravation par rapport aux valeurs initiales et observées chez $\geq 2\%$ des patients pré-traités dans les 3 études cliniques (Protocole 005, Protocole 018 et Protocole 019) sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Anomalies biologiques de Grade 3 - 4[†] rapportés chez $\geq 2\%$ des patients pré-traités

Paramètre de Laboratoire (Unité)	Limite	ISENTRESS [§] (n= 507)	Placebo [§] (n= 282)
Biochimie			
Bilirubinémie totale (mg/dl)			
Grade 3	2.6 - 5.0 x LSN	3.0%	2.5%
Grade 4	>5.0 x LSN	0.6%	0.0%
ASAT (UI/l)			
Grade 3	5.1 - 10.0 x LSN	2.0%	2.1%
Grade 4	>10.0 x LSN	0.4%	0.4%
ALAT (UI/l)			
Grade 3	5.1 - 10.0 x LSN	2.6%	1.4%
Grade 4	>10.0 x LSN	0.6%	0.4%
[†] Les anomalies biologiques de grade 3-4 correspondent à une aggravation par rapport aux valeurs initiales et observées chez $\geq 2\%$ des patients pré-traités dans les 3 études cliniques (Protocole 005, Protocole 018 et Protocole 019)			
[§] ISENTRESS 400 mg et son placebo ont été administrés avec un traitement antirétroviral de fond optimisé (TO)			
LSN = Limite Supérieure de la Normale			

4.9 Surdosage

Aucune information spécifique n'est disponible concernant le traitement d'un surdosage d'ISENTRESS. Des doses uniques de 1600 mg et des doses multiples de 800 mg x 2/jour ont été étudiées dans les études de phase I sans manifestation toxique. Des doses occasionnelles de 1800 mg par jour ont été prises dans les études de phase II/III sans manifestation toxique. Sur la base des données disponibles, le raltégravir semble bien toléré à des doses allant jusqu'à 800 mg x 2/jour et en cas d'administration avec des médicaments qui augmentent l'exposition plasmatique du raltégravir de 50-70 % (tels que le ténofovir et l'atazanavir). La marge thérapeutique du raltégravir est large ; le potentiel toxique lié à un surdosage est donc limité.

En cas de surdosage, les mesures habituelles devront être mises en œuvre, c'est-à-dire l'élimination du produit non absorbé du tube digestif, l'instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et la mise en route d'un traitement symptomatique, si nécessaire. On ne sait pas dans quelle mesure ISENTRESS peut être dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviral à usage systémique,

ISENTRESS (raltégravir, MSD) est un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase du VIH, actif contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).

Mécanisme d'action

Le raltégravir inhibe l'activité catalytique de l'intégrase du VIH, une enzyme codée par le VIH nécessaire à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase empêche l'insertion covalente, ou intégration, du génome du VIH dans le génome de la cellule hôte au cours de la phase précoce de l'infection. Les génomes du VIH qui ne s'intègrent pas ne peuvent pas diriger la production de nouvelles particules virales infectieuses, et par conséquent l'inhibition de l'intégration empêche la propagation de l'infection virale. Le raltégravir n'a pas inhibé de manière significative les phosphoryltransférases humaines, y compris les ADN polymérases α , β et γ .

Activité antivirale *in vitro*

Dans des cultures de cellules lymphoïdes T humaines infectées par une lignée cellulaire adaptée (le variant H9IIB du VIH-1, le raltégravir, à des concentrations de 31 ± 20 nM, a inhibé la dissémination virale de 95 % (IC_{95}) par rapport à une culture non traitée infectée par le virus. Par ailleurs, à des concentrations de 5 à 50 nM, le raltégravir a inhibé la dissémination virale de 95 % dans des cultures de cellules mononucléaires du sang périphérique humain activées par un mitogène infectées par divers isolats cliniques primaires de VIH-1, y compris des isolats résistants aux inhibiteurs de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de protéase.

Résistance

Les mutations observées dans l'intégrase du VIH-1 qui ont contribué à la résistance au raltégravir (développées soit *in vitro* soit chez des patients traités par le raltégravir) ont généralement comporté une substitution au niveau soit de Q148 (modification en H, K ou R) soit de N155 (modification en H) plus une ou plusieurs mutations supplémentaires (telles que : L74I/M, E92Q, E138A/K, G140A/S ou V151I).

Les virus recombinants contenant une mutation primaire unique (Q148H, K ou R, ou N155H) ont manifesté une capacité de réplication diminuée et une sensibilité réduite au raltégravir *in vitro*. Les mutations secondaires ont généralement augmenté la capacité de réplication virale et/ou encore diminué la sensibilité au raltégravir.

Electrophysiologie cardiaque

Dans une étude randomisée en cross-over, contrôlée versus placebo, 31 sujets sains ont reçu une dose unique de 1600 mg d'ISENTRESS, supérieure à la dose thérapeutique, et un placebo.

Aucun effet n'a été observé sur l'intervalle QTc. Les concentrations plasmatiques maximales de raltégravir ont été environ 4 fois plus élevées que les concentrations maximales obtenues après l'administration d'une dose de 400 mg.

Expérience clinique

La démonstration de l'efficacité d'ISENTRESS repose sur l'analyse des données à 16 semaines de 2 essais en cours, randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo, BENCHMRK 1 (Protocole 018) et BENCHMRK 2 (Protocole 019), chez des patients adultes pré-traités, infectés par le VIH-1. Ces résultats d'efficacité sont basés sur l'analyse 24 semaines d'un essai d'étude de dose, contrôlé, randomisé, en double aveugle, le Protocole 005, chez des patients infectés par le VIH-1 pré-traités.

Efficacité d'ISENTRESS chez les patients pré- traités

BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 sont deux essais de phase III, multicentriques, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant la tolérance et l'activité antirétrovirale d'ISENTRESS 400 mg x 2/jour chez des patients infectés par le VIH, âgés de 16 ans et plus, avec une résistance documentée à au moins 1 médicament de chacune des 3 classes de traitements antirétroviraux administrés par voie orale (INTI, INNTI, IP). ISENTRESS administré en association avec un traitement de fond optimisé (TO) a été comparé à un groupe témoin recevant le traitement de

fond optimisé seul. Avant la randomisation, les TO ont été déterminés par l'investigateur sur la base des antécédents thérapeutiques du patient ainsi que les résultats des tests de résistance génotypique et phénotypique à l'inclusion. Des données d'efficacité à long terme d'ISENRESS, jusqu'à 48 semaines, ont par ailleurs été obtenues dans le Protocole 005, essai d'étude de dose, contrôlé, randomisé, en double aveugle, évaluant ISENTRESS en association avec un TO *versus* le traitement de fond optimisé seul chez des patients pré-traités.

Les données démographiques des patients (sexe, âge et origine ethnique) et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les groupes ISENTRESS 400 mg x 2/jour et placebo.

Dans les essais BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2, les patients ont été préalablement exposés à une médiane de 12 antirétroviraux pendant une durée médiane de 10 ans et environ 16 % d'entre eux étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B (6 %), le virus de l'hépatite C (9 %) ou les deux (1 %). Dans le Protocole 005, les patients avaient de même été préalablement exposés à une médiane de 12 antirétroviraux pendant une durée médiane de 10 ans.

Le tableau ci-dessous montre les facteurs pronostiques à l'inclusion dans le groupe ISENTRESS 400 mg x 2/jour et dans le groupe contrôle.

Caractéristiques du traitement optimisé (TO) à l'inclusion

	BENCHMRK 1 et 2 combinés		Protocole 005	
	ISENRESS 400 mg x2/j + TO (n = 462)	Placebo + TO (n = 237)	ISENRESS 400 mg x2/j+ TO (n = 45)	Placebo + TO (n = 45)
Nombre d' ARVs dans le TO				
Médiane (min, max)	4.0 (1 à 7)	4.0 (2 à 7)	4.0 (3 à 7)	4.0 (3 à 7)
Nombres d'IP actifs dans le TO selon les test de Résistance Phénotypique[†]				
0	166 (35.9)	97 (40.9)	42 (93.3)	37 (82.2)
1 ou plus	278 (60.2)	137 (57.8)	3 (6.7)	7 (15.6)
Score de Sensibilité Phénotypique (PSS)[‡]				
0	67 (14.5)	44 (18.6)	22 (48.9)	13 (28.9)
1	145 (31.4)	71 (30.0)	13 (28.9)	13 (28.9)
2	142 (30.7)	66 (27.8)	8 (17.8)	11 (24.4)
3 ou plus	85 (18.4)	48 (20.3)	2 (4.4)	7 (15.6)
Score de Sensibilité Génotypique (GSS)[‡]				
0	115 (24.9)	65 (27.4)	32 (71.1)	23 (51.1)
1	178 (38.5)	96 (40.5)	10 (22.2)	10 (22.2)
2	111 (24.0)	49 (20.7)	1 (2.2)	8 (17.8)
3 or plus	51 (11.0)	23 (9.7)	2 (4.4)	4 (8.9)
[†] L'utilisation du darunavir dans le TO chez les patients naïfs de darunavir a été comptabilisée comme 1 IP actif. [‡] Le Score de Sensibilité Phénotypique (PSS) et le Score de Sensibilité Génotypique (GSS) ont été définis par le nombre total d'ARVs du TO auxquels la souche virale du patient a montré une sensibilité phénotypique et une sensibilité génotypique respectivement, sur la base des tests de résistance phénotypique et génotypique. L'utilisation de l'enfuvirtide dans le TO chez les patients naïfs d'enfuvirtide a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO pour les GSS et PSS. De même, l'utilisation du darunavir chez les patients naïfs de darunavir a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO.				

Résultats des analyses

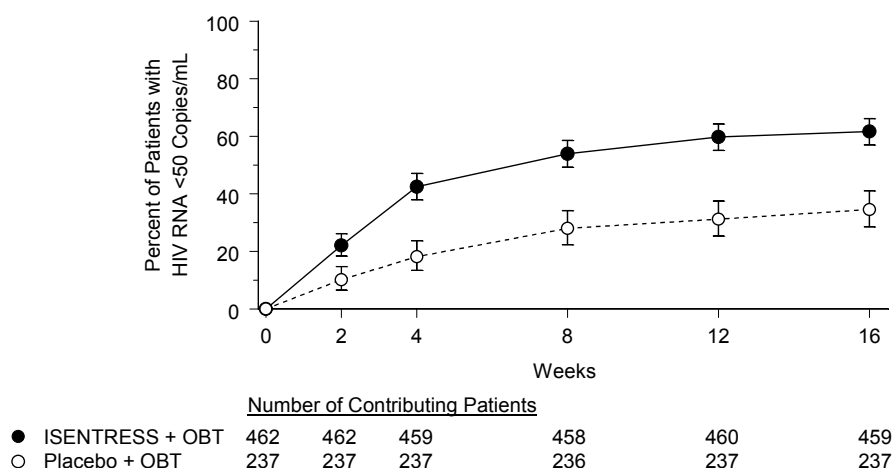
Les résultats d'efficacité regroupés des essais BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 à la semaine 16 chez les patients traités à la dose recommandée d'ISENRESS 400 mg x 2/jour ou par placebo, ainsi que ceux du protocole 005 à la semaine 24, selon le critère principal de jugement prédéfini, sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Résultats d'efficacité

	BENCHMRK 1 et 2 combinés Résultats d'efficacité à 16 semaines			Protocole 005 Résultats d'efficacité à 24 semaines		
Caractéristiques à l'inclusion						
RNA VIH plasmatique = CVpl médiane (range), log ₁₀ copies/ml	4.7 (2 à 6)			4.7 (3.5 à 5.9)		
Taux de CD4 médiane (range), cellules/mm ³	120 (0 à 792)			213 (30 à 1153)		
Résultats	ISENRESS 400 mg x2/j. (n=459)	Placebo (n=237)	Différence liée au Traitement	ISENRESS 400 mg x2/j (n=45)	Placebo (n=45)	Différence liée au Traitement
Patients avec CVpl < 400 copies/ml ^a	355 (77.3) (73.2, 81.1)	99 (41.8) (35.4, 48.3)	35.6 (28.1, 42.7) ^d	32 (71.1) (55.7, 83.6)	7 (15.6) (6.5, 29.5)	55.6 (36.5, 70.2) ^d
Patients avec CVpl < 50 copies/ml ^a	283 (61.7) (57.0, 66.1)	82 (34.6) (28.6, 41.0)	27.1 (19.4, 34.4) ^d	25 (55.6) (40.0, 70.4)	6 (13.3) (5.1, 26.8)	42.2 (23.4, 58.4) ^d
Patients avec réduction de la CVpl > 1 log ₁₀ OU patients avec CVpl < 400 copies/ml ^a	387 (84.3) (80.7, 87.5)	109 (46.0) (39.5, 52.6)	38.3 (31.1, 45.4) ^d	36 (80.0) (65.4, 90.4)	8 (17.8) (8.0, 32.1)	62.2 (43.5, 75.8) ^d
Variation moyenne de la CVpl par rapport à l'inclusion (log ₁₀ copies/ml) ^{b, c}	-1.88 (-1.97, -1.79)	-0.92 (-1.06, -0.79)	-0.96 (-1.12, -0.79) ^e	-1.87 (-2.16, -1.58)	-0.35 (-0.61, -0.09)	-1.52 (-1.90, -1.14) ^f
Variation moyenne du taux des CD4 par rapport à l'inclusion (cellules/mm ³) ^b	84 (75, 93)	36 (26, 45)	48 (35, 61) ^e	113 (76, 150)	5 (-10, 21)	107 (68, 147) ^f
^a Les patients non-répondeurs sont considérés comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément sont considérés à partir de leur arrêt comme des échecs. Le nombre (%) de patients ayant répondu avec un intervalle de confiance à 95% sont reportés.						
^b La valeur à l'inclusion-est reportée pour les échecs virologiques, en excluant toutes autres valeurs manquantes. La variation moyenne et son intervalle de confiance à 95% est reporté.						
^c La variation moyenne observée par rapport à la valeur à l'inclusion de la CVpl RNA VIH en Log ₁₀ pour chaque groupe a été calculée en utilisant l'imputation conventionnelle (remplacer CVpl RNA VIH <400 copies/ml par 400 copies/ml en cas de signal détecté, ou 200 copies/ml en cas de signal non détecté).						
^d P-value < 0.001 selon les modèles de régression logistiques ajustés pour les facteurs pronostiques						
^e P-value < 0.001 selon les modèles de régression linéaires ajustés pour les facteurs pronostiques						
^f P-value < 0.001 selon les rank tests non paramétriques de Mann-Whitney-Wilcoxon						

Les pourcentages (intervalle de confiance à 95 %) de patients ayant obtenu une charge virale plasmatique (ARN VIH) inférieure au seuil de 50 copies/ml au cours du temps dans les essais BENCHMARK 1 et 2 combinés (en se basant sur l'approche suivante: les patients qui ont arrêté prématurément l'étude sont considérés à partir de leur arrêt comme des échecs) figurent dans le graphe ci-dessous.

Pourcentage de patients avec charge virale plasmatique < 50 copies/ml (IC95 %) en fonction du temps



Génotype ou phénotype initial et résultat virologique

Les réponses virologiques à la semaine 16 en fonction du score initial de sensibilité génotypique et phénotypique, obtenues dans les essais BENCHMARK 1 et 2 combinés, sont présentées dans le tableau suivant :

Réponse virologique à S16 en fonction du Score de Sensibilité Génotypique/Phénotypique à l'inclusion

BENCHMARK 1 et 2 combinés (Analyse en Echec Virologique reporté)	ISENTRESS 400 mg x2/j + TO (n = 447)			Placebo + TO (n= 230)		
	n	% de pts avec CVpl <400 copies/ml à S16	% de pts avec CVpl <50 copies/ml à S16	n	% de pts avec CVpl <400 copies/ml à S16	% de pts avec CVpl <50 copies/ml à S16
Score de Sensibilité Phénotypique (PSS)[‡]						
0	62	61	50	44	5	2
1	141	76	58	68	41	31
2	138	88	72	63	49	41
3 ou plus	84	86	70	47	68	60
Score de Sensibilité Génotypique (GSS)[‡]						
0	111	57	45	63	10	6
1	170	85	64	93	43	36
2	109	92	76	48	77	65
3 ou plus	50	82	74	22	59	50
[‡] Le Score de Sensibilité Phénotypique (PSS) et le Score de Sensibilité Génotypique (GSS) ont été définis par le nombre total d'ARVs dans le TO auxquels la souche virale du patient présentait un sensibilité phénotypique et génotypique respectivement, sur la base des résultats des tests de résistance virale phénotypique et génotypique L'utilisation de l'enfuvirtide dans le TO chez les patients naïfs d'enfuvirtide a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO pour les GSS et PSS. De même, l'utilisation du darunavir chez les patients naïfs de darunavir a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO.						

Résultats à long terme

Des données d'efficacité à long terme d'ISENTRESS 400 mg x 2/jour, jusqu'à 48 semaines, ont par ailleurs été obtenues dans le Protocole 005 chez des patients pré- traités.

A 48 semaines de traitement, 64% des patients traités par ISENTRESS 400 mg x 2/jour ont maintenu leur charge virale plasmatique en dessous du seuil de 400 copies/ml et 46% d'entre eux en dessous du seuil de 50 copies/ml.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le raltégravir est rapidement absorbé avec un T_{max} d'environ 3 heures après l'administration à jeun. L'ASC et la C_{max} du raltégravir augmentent proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1600 mg. La C_{12h} du raltégravir augmente proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 800 mg et elle augmente de manière légèrement moins que proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1600 mg. En cas d'administration deux fois par jour, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint rapidement dans un délai d'environ 2 jours après l'administration. On note peu ou pas d'accumulation au niveau de l'ASC et de la C_{max} et une légère accumulation au niveau de la C_{12h} . La biodisponibilité absolue du raltégravir n'a pas été établie.

Chez les patients traités par 400 mg deux fois par jour en monothérapie, l'exposition au raltégravir a été caractérisée par des moyennes géométriques de 14,3 $\mu M \cdot h$ pour l'ASC_{0-12h} et de 142 nM pour la C_{12h} .

ISENTRESS peut être administré au cours ou en dehors des repas. L'administration du raltégravir après un repas riche en graisses a augmenté l'ASC du raltégravir d'environ 19 %. Un repas riche en graisses a ralenti la vitesse d'absorption, entraînant une diminution d'environ 34 % de la C_{max} , une augmentation de la C_{12h} de 8,5 fois et un allongement du T_{max} après l'administration d'une dose unique de 400 mg. L'effet de la consommation d'une gamme d'aliments sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre n'est pas connu. Le raltégravir a été administré au cours ou en dehors des repas dans les études pivots de tolérance et d'efficacité chez des patients infectés par le VIH.

Distribution

Le raltégravir se lie aux protéines plasmatiques humaines à hauteur d'environ 83 % sur l'intervalle de concentrations de 2 à 10 μM .

Le raltégravir traverse facilement la barrière placentaire chez le rat, mais ne pénètre pas de manière importante dans le cerveau.

Métabolisme et élimination

Après l'administration d'une dose orale de raltégravir radiomarké, environ 51% et 32% de la dose sont éliminés respectivement dans les fèces et dans l'urine. Dans les fèces, seul le raltégravir a été retrouvé, la majeure partie provenant probablement de l'hydrolyse du glucuronide du raltégravir sécrété dans la bile tel qu'observé dans les études précliniques. Deux composants, à savoir le raltégravir et le glucuronide du raltégravir, ont été détectés dans l'urine, représentant environ respectivement 9% et 23% de la dose. Le principal produit circulant a été le raltégravir, qui a représenté environ 70 % de la radioactivité totale ; la radioactivité restante retrouvée dans le plasma a été représentée par le glucuronide du raltégravir. Des études utilisant des inhibiteurs chimiques sélectifs d'une isoforme et des UDP-glucuronosyltransférases (UGT) exprimées par l'ADNc montrent que l'UGT1A1 est la principale enzyme responsable de la formation du glucuronide du raltégravir. Les données indiquent donc que le principal mécanisme de clairance du raltégravir chez l'homme est une glucuronidation médiée par l'UGT1A1.

Populations particulières

Enfants

La pharmacocinétique du raltégravir n'a pas été étudiée chez l'enfant.

Sujets âgés

L'effet de l'âge sur la pharmacocinétique du raltégravir a été évalué dans l'analyse composite et dans l'analyse pharmacocinétique (PC) de population. Il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif de l'âge sur la pharmacocinétique du raltégravir.

Sexe

Une étude de la pharmacocinétique du raltégravir a été réalisée chez des jeunes volontaires sains (hommes et femmes). L'effet du sexe a par ailleurs été évalué dans une analyse composite des données pharmacocinétiques de 103 volontaires sains et de 28 patients infectés par le VIH traités par le raltégravir en monothérapie à jeun. L'effet du sexe a également été évalué dans une étude de pharmacocinétique de population sur les données de concentration obtenues chez 80 sujets sains et patients infectés par le VIH traités par le raltégravir seul ou en association avec d'autres médicaments, à jeun et en postprandial. Il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante liée au sexe. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

La clairance rénale du médicament inchangé est une voie mineure d'élimination. Une étude de la pharmacocinétique du raltégravir a été réalisée chez des patients avec une insuffisance rénale sévère. L'insuffisance rénale a par ailleurs été évaluée dans l'analyse pharmacocinétique composite. Il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les patients avec une insuffisance rénale sévère et les sujets sains (voir rubrique 4.2). Aucune adaptation posologique ne semble nécessaire. Etant donné que l'on ne sait pas dans quelle mesure ISENTRESS peut être dialysable, il conviendra d'éviter l'administration avant une séance de dialyse.

Insuffisance hépatique

Le raltégravir est éliminé principalement par glucuronidation dans le foie. Une étude de la pharmacocinétique du raltégravir a été réalisée chez des patients avec une insuffisance hépatique modérée. L'insuffisance hépatique a par ailleurs été évaluée dans l'analyse pharmacocinétique composite. Il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les patients avec une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients avec une insuffisance hépatique légère à modérée. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du raltégravir n'a pas été étudié (voir rubrique 4.2).

Origine ethnique

L'effet de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique du raltégravir a été évalué dans l'analyse composite. Il n'y a eu aucun effet cliniquement significatif de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique du raltégravir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Indice de masse corporelle (IMC)

L'analyse composite a évalué l'effet de l'IMC sur la pharmacocinétique du raltégravir. Il n'y a eu aucun effet cliniquement significatif de l'IMC sur la pharmacocinétique du raltégravir. Aucun effet cliniquement significatif du poids corporel sur la pharmacocinétique du raltégravir n'a par ailleurs été identifié dans l'analyse PC de population. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Polymorphisme de l'UGT1A1

Dans un essai clinique en cours, aucun élément n'indique que le polymorphisme de l'UGT1A1 modifie la pharmacocinétique du raltégravir sur la base des données disponibles encore limitées. Dans une comparaison de 7 sujets ayant le génotype *28/*28 avec 4 sujets ayant le génotype sauvage, le rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) des ASC a été de 0,94 (0,36, 2,49).

5.3 Données de sécurité précliniques

Des effets ont été observés dans les études précliniques mais uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition humaine maximale et n'ayant donc que peu de pertinence pour l'usage clinique.

Chez le chien, une étude d'escalade de la dose intraveineuse sur 3 jours a entraîné la mort de l'animal aux doses fortes, mortalité considérée comme résultant d'une arythmie cardiaque secondaire à la dose excessive de sel de potassium présente dans la formulation du médicament. De légers signes physiques ont été notés aux doses inférieures. Chez le chien, dans une étude de 7 jours par voie intraveineuse à 100 mg/kg/jour (exposition environ 23 fois supérieure à celle de la dose clinique), les effets liés au traitement se sont limités à des signes physiques comprenant une perte de poids, des augmentations minimales de l'urée, des augmentations des ASAT, des phosphatases alcalines, du cholestérol et d'une très légère dilatation des tubules rénaux.

Des études de toxicité par administration répétée ont été conduites chez le rat (d'une durée de 6 mois) et chez le chien (d'une durée de 1 an). Chez le chien, aucun effet indésirable n'a été observé à 360 mg/kg/jour (exposition 9 fois supérieure à celle de la dose clinique). Chez le rat, la mort, précédée de signes physiques d'intolérance au médicament, a été observée à 600 mg/kg/jour (exposition 4,4 fois supérieure à l'exposition obtenue avec la dose humaine recommandée), mais pas à 120 mg/kg/jour (exposition 1,6 fois supérieure à l'exposition obtenue avec la dose recommandée). Chez le rat, une inflammation de la cavité nasale et une dégénérescence de la muqueuse gastrique ont été observées à 120 mg/kg/jour et sont évocatrices des propriétés irritantes du médicament.

Potentiel mutagène

Aucun potentiel mutagène ou génotoxique n'a été observé dans les tests de mutagenèse microbienne *in vitro* (Ames), les tests d'élution alcaline *in vitro* à la recherche d'une cassure de l'ADN et les tests d'aberrations chromosomiques *in vitro* et *in vivo*.

Potentiel cancérogène

Des études de carcinogénicité du raltégravir à long terme (2 ans) sont en cours chez les rongeurs.

Toxicité pour le développement

L'administration orale de doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour à de jeunes rats a produit des effets toxiques gastriques comparables à ceux observés chez les rats adultes. Aucune toxicité supplémentaire n'a été observée chez les jeunes rats, ce qui indique que ceux-ci n'ont pas été plus sensibles aux effets du médicament que les rats adultes.

Une légère augmentation de l'incidence de côtes surnuméraires a été observée chez les petits de rates exposées au raltégravir à environ 4,4 fois l'exposition humaine, soit 400 mg deux fois par jour, sur la base de l'ASC_{0-24 h}. Aucun effet sur le développement n'a été observé à 3,4 fois l'exposition humaine, à savoir 400 mg deux fois par jour, sur la base de l'ASC_{0-24 h} (voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

- Cellulose microcristalline
- Lactose monohydraté
- Phosphate de calcium dibasique anhydre
- Hypromellose 2208
- Poloxamère 407
- Stéaryle fumarate de sodium
- Stéarate de magnésium

Pelliculage

- Alcool polyvinylique
- Dioxyde de titane (E 171)
- Macrogol 3350
- Talc (E 553b)
- Oxyde de fer rouge (E 172)
- Oxyde de fer noir (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon sécurité enfant en polypropylène.

1 flacon de 60 comprimés pelliculés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigence particulière.

7. TITULAIRE DE L'ATU DE COHORTE

Laboratoire MSD-Chibret
3, Avenue Hoche
75114 Paris Cedex 08

8. NUMERO D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

589 266-4 : 60 comprimés pelliculés en flacon.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Conditions de prescription et de délivrance

Liste 1
Médicament soumis à prescription hospitalière

ANNEXE II

A- TITULAIRE DE L'AUTORISATION(S) DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS ET NOM ET ADRESSE DU PRODUCTEUR DE SUBSTANCE ACTIVE BIOLOGIQUE

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

B- CONDITIONS LIEES A L'ATU DE COHORTE

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste 1

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AUTRES CONDITIONS

Nom du laboratoire de contrôle officiel des médicaments responsable de la libération des lots : /.

C- ENGAGEMENTS DU TITULAIRE DE L'ATU

D- COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Contenu du comprimé

- Cellulose microcristalline.....	169,4 mg
- Lactose monohydraté.....	26,06 mg
- Phosphate de calcium dibasique anhydre	69,50 mg
- Hypromellose 2208	43,44 mg
- Poloxamère 407	104,3 mg
- Stéaryle fumarate de sodium	8,688 mg
- Stéarate de magnésium	13,03 mg

Pelliculage (% poids/poids)

- Alcool polyvinylique	44,750
- Dioxyde de titane (E 171).....	11,32
- Polyéthylène glycol 3350.....	22,000
- Talc (E 553b).....	21,415
- Oxyde de fer rouge (E 172).....	0,495
- Oxyde de fer noir (E 172).....	0,020

ANNEXE IIIA
ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ISENTRESS 400 mg – ETIQUETTE POUR FLACON ET ETUI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Raltégravir (sous forme de sel de potassium)..... 400 mg
Pour un comprimé

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 400 mg de raltégravir (sous forme potassique).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
Flacon de 60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE
HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU
DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE
D'UTILISATION**

Laboratoire MSD-Chibret
3, Avenue Hoche
75114 Paris Cedex 08

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
--

589 266-4

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Liste 1

Médicament soumis à prescription hospitalière.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ANNEXE III B
NOTICE PATIENT

- ***Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le marché (AMM), son utilisation est soumise à Autorisation Temporaire d'Utilisation et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.***
- ***Lisez attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament : elle contient des informations importantes sur votre traitement.***
- ***Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.***
- ***Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques.***
- ***Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.***

ISENTRESS 400 mg, comprimé pelliculé
raltégravir

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce qu'ISENTRESS et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ISENTRESS
3. Comment prendre ISENTRESS
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ISENTRESS
6. Informations supplémentaires

1-QU'EST-CE QU'ISENTRESS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE ?

Qu'est-ce que ISENTRESS ?

ISENTRESS contient une substance active appelée raltégravir.

ISENTRESS est un médicament antirétroviral qui agit sur le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), virus à l'origine du SIDA.

Comment ISENTRESS agit-il ?

- Le virus VIH fabrique une enzyme appelée intégrase du VIH. Cette enzyme aide le virus à rentrer dans les cellules de votre corps et à s'y multiplier.
- ISENTRESS empêche cette enzyme de fonctionner.

Dans quel cas ISENTRESS est-il utilisé ?

ISENTRESS est utilisé pour traiter les adultes infectés par le VIH et qui n'ont pas répondu (suffisamment) aux autres médicaments antirétroviraux. Il doit être utilisé en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement de votre infection par le VIH. Votre médecin vous prescrira l'association médicamenteuse qui est la plus adaptée à votre cas.

ISENTRESS n'est pas un traitement curatif de votre infection par le VIH.

2- QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ISENTRESS ?

Ne prenez jamais ISENTRESS

- si vous êtes allergique au raltégravir ou à l'un des autres composants contenus dans ISENTRESS (listés en 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES),
- en association avec d'autres médicaments tels que rifampicine, phénytoïne ou phénobarbital (cf. rubrique Prise d'autres médicaments).

- Précautions particulières à prendre avec ISENTRESS

ISENTRESS ne guérit pas l'infection par le VIH. Ceci veut dire que des infections et autres maladies associées à l'infection par le VIH peuvent survenir. Vous devez, par conséquent, rester sous la surveillance régulière de votre médecin lorsque vous prenez ISENTRESS.

L'infection par le VIH est une maladie transmissible par contact sexuel ou par le sang d'une personne infectée. Il n'a pas été démontré que le traitement par ISENTRESS diminue le risque de transmission du VIH par contact sexuel ou par contamination sanguine.

Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer immédiatement votre médecin. Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires des infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents.

- Utilisation chez les enfants

ISENTRESS n'a pas été évalué chez les enfants de moins de 16 ans.

- Prise d'autres médicaments

Ne pas associer ISENTRESS avec l'un des médicaments suivants :

- rifampicine (pour traiter certaines infections telles que la tuberculose)
- phénytoïne (pour contrôler l'état de mal épileptique)
- phénobarbital (pour contrôler certaines formes de convulsions)

Si vous êtes traité avec l'un de ces médicaments, il est indispensable d'en informer votre médecin qui pourra être amené à modifier votre traitement.

Vous devez prévenir votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

- Prise d'ISENTRESS avec des aliments et de la boisson

Vous pouvez prendre ISENTRESS avec ou sans aliment.

- Grossesse et allaitement

Vous devez informer votre médecin avant de prendre ISENTRESS si vous êtes enceinte, si vous envisagez de l'être ou si vous allaitez.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous êtes ou pensez être enceinte.

- ISENTRESS n'est pas recommandé au cours de la grossesse car il n'a pas été étudié chez la femme enceinte.
- Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leurs enfants en raison du risque d'infection du bébé par le VIH via le lait maternel.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre un quelconque médicament si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

- Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est déconseillé de conduire et d'utiliser certains outils ou machines en cas de sensation de vertige après la prise d'ISENTRESS.

- Informations importantes concernant certains composants d'ISENTRESS

ISENTRESS contient du lactose. Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, prévenez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3- COMMENT PRENDRE ISENTRESS ?

- Respectez toujours la posologie d'ISENTRESS indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin. ISENTRESS doit être utilisé en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

Même si vous vous sentez mieux, vous ne devez pas arrêter ISENTRESS sans en parler à votre médecin.

La dose habituelle d'ISENTRESS:

- est de 1 comprimé (400 mg) à prendre par voie orale 2 fois par jour. Vous pouvez prendre ISENTRESS avec ou sans aliment.

Ne changez pas la dose ou n'arrêtez pas ISENTRESS sans en parler avant avec votre médecin.

- Si vous avez pris plus d'ISENTRESS que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que prescrit, contactez votre médecin.

- Si vous oubliez de prendre ISENTRESS

- Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez là dès que vous vous en rendez compte.
- Cependant, si vous vous en rendez compte au moment de la dose suivante, ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre et reprenez votre rythme habituel.

- Si vous arrêtez de prendre ISENTRESS

Il est très important de prendre ISENTRESS exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Ne l'arrêtez pas parce que :

- Il est très important de prendre tous vos médicaments antirétroviraux comme ils vous ont été prescrits et aux bonnes heures de la journée. Ceci peut permettre à vos médicaments d'agir mieux et de limiter le risque que vos médicaments ne soient plus capables de combattre le VIH ("résistance médicamenteuse").
- Avant de terminer votre flacon d'ISENTRESS, allez en chercher auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. Il est en effet important que vous ne soyez pas sans traitement, même pour une courte période. En effet, pendant une courte période sans traitement, la quantité de virus dans votre sang peut augmenter. Ceci peut se traduire par le développement de résistances à ISENTRESS par le virus et il sera plus difficile de le contrôler.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation d'ISENTRESS, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4- QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ISENTRESS est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous les patients n'y soient pas sujets.

Effets indésirables très fréquents (c'est-à-dire pouvant survenir chez plus de 1 patient sur 10)

- diarrhée,
- états nauséeux,
- maux de tête.

Effets indésirables fréquents (c'est-à-dire ceux pouvant survenir chez moins de 1 patient sur 10 mais chez plus de 1 patient sur 100) :

- sensation de malaise,
- douleurs abdominales,
- fatigabilité anormale.

Effets indésirables peu fréquents (c'est-à-dire ceux pouvant survenir chez moins de 1 patient sur 100 mais chez plus de 1 patient sur 1000) :

- perte de poids, prise de poids,
- crise cardiaque, palpitations,

- problèmes causés par une diminution nombre de certaines cellules sanguines dont les globules blancs (neutropénie) et/ou les globules rouges (anémie),
- neuropathies (atteinte des nerfs), somnolence, trouble visuel, vertiges,
- saignements de nez,
- dépression, insomnie, rêves anormaux, anxiété,
- inflammation de la langue, vomissements, douleurs gastro-intestinales, irritation et gêne au niveau de l'estomac, indigestion, constipation, flatulence,
- infection cutanée, herpes,
- besoin fréquent d'uriner, perturbation de la fonction rénale, problèmes rénaux,
- rougeur cutanée, sécheresse cutanée, rash, démangeaisons, lésions cutanées de type acné, sueurs nocturnes, transpiration excessive, modification de la silhouette liée à la répartition des graisses,
- douleur des extrémités, douleur articulaire, musculaire et osseuse, crampes,
- diabète, obésité, troubles lipidiques, augmentation de l'appétit,
- fièvre, gêne thoracique, frissons, sensation de chaleur, inflammation, irritabilité, réaction allergique,
- perturbation de la fonction hépatique, augmentation de la taille du foie,
- troubles de l'érection, développement excessif des glandes mammaires chez l'homme.

Si l'un de ces effets se produit et vous paraît grave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5- COMMENT CONSERVER ISENTRESS ?

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ce médicament ne requiert aucune condition particulière de conservation.

Ne pas utiliser ISENTRESS après la date de péremption mentionnée sur le flacon après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

6- INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient ISENTRESS ?

La substance active est le raltégravir.

ISENTRESS est un comprimé pelliculé qui contient 400 mg de raltégravir.

Les autres composants sont : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, phosphate de calcium dibasique anhydre, hypromellose 2208, poloxamère 407, stéaryle fumarate de sodium et stéarate de magnésium.

De plus, le pelliculage contient les composants inactifs suivants: alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E 171), macrogol 3350, talc (E 553b), oxyde de fer rouge (E 172) et oxyde de fer noir (E 172).

Qu'est-ce que ISENTRESS et contenu de l'emballage extérieur ?

ISENTRESS 400mg, comprimé pelliculé se présente sous la forme d'un comprimé ovale, de couleur rose, imprimé "227" sur une face.

Le flacon d'ISENTRESS est en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon sécurité enfant en polypropylène. Le flacon contient 60 comprimés pelliculés.

7- TITULAIRE DE L'ATU DE COHORTE

Laboratoire MSD-Chibret
3, Avenue Hoche
75114 Paris Cedex 08
Tél. : 01 47 54 87 00