1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ISENTRESS 400 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient(s) à effet notoire
Chaque comprimé contient 26,06 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé ovale, rose, portant « 227 » sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ISENTRESS est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) (voir rubriques 4.2, 4.4, 5.1 et 5.2).

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.

Posologie

ISENTRESS doit être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux (ARV) actifs (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Adultes
La posologie recommandée est de 400 mg (un comprimé), deux fois par jour.

Population pédiatrique
La posologie recommandée pour les patients pédiatriques pesant au moins 25 kg est de 400 mg (un comprimé) deux fois par jour. Le comprimé à croquer peut être utilisé en cas d'impossibilité à avaler le comprimé.

Autres formulations et dosages disponibles :
ISENTRESS est également disponible sous la forme de comprimé à croquer et sous la forme de granulés pour suspension buvable. Se référer aux RCP des comprimés à croquer et des granulés pour suspension buvable pour des informations additionnelles sur la posologie.
La sécurité et l'efficacité du raltégravir chez les nouveau-nés prématurés (<37 semaines de gestation) et de faible poids de naissance (<2 000 g) n'ont pas été établies. Il n'y a pas de données disponibles pour cette population et aucune recommandation posologique ne peut être faite.

La posologie maximale pour le comprimé à croquer est de 300 mg deux fois par jour. En raison de la différence des profils pharmacocinétiques, ni les comprimés à croquer ni les granulés pour suspension buvable ne doivent être remplacés par le comprimé à 400 mg ou le comprimé à 600 mg (voir rubrique 5.2). Les comprimés à croquer et les granulés pour suspension buvable n'ont pas été étudiés chez les adultes ou les adolescents (de 12 à 18 ans) infectés par le VIH.

ISENTRESS est également disponible pour les adultes et les enfants (pesant au moins 40 kg), sous forme de comprimé à 600 mg devant être administré à la posologie de 1 200 mg une fois par jour (2 comprimés de 600 mg) chez les patients naïfs de traitement ou les patients virologiquement contrôlés par un traitement initial d'ISENTRESS 400 mg en deux prises par jour. Le comprimé à 400 mg ne doit pas être utilisé pour le schéma posologique à 1 200 mg en une prise par jour. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du comprimé à 600 mg pour plus d'informations sur la posologie.

Sujets âgés
Les informations concernant l'utilisation du raltégravir chez le sujet âgé sont limitées (voir rubrique 5.2). ISENTRESS devra donc être utilisé avec prudence dans cette population.

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. La sécurité et l'efficacité du raltégravir n'ont pas été établies chez les patients ayant des troubles hépatiques sévères sous-jacents. ISENTRESS devra donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.
Les comprimés d'ISENTRESS 400 mg peuvent être administrés avec ou sans aliments.
Les comprimés ne doivent pas être croqués, écrasés ou coupés en raison de changements attendus dans le profil pharmacocinétique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Données générales

Les patients doivent être informés que les traitements antirétroviraux actuels ne guérissent pas l'infection par le VIH et qu'ils n'ont pas démontré leur capacité à prévenir le risque de transmission du VIH par voie sanguine.

Le raltégravir a une barrière génétique à la résistance relativement basse. Par conséquent, chaque fois que possible, le raltégravir doit être administré avec deux autres agents antirétroviraux actifs afin de réduire le risque d'échec virologique et le développement de résistance (voir

rubrique 5.1).

Chez les patients naïfs de traitement, les données issues de l'étude clinique menée avec le raltégravir sont limitées à son utilisation en association avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil).

Dépression

Des cas de dépression, incluant des idées et des comportements suicidaires, ont été rapportés particulièrement chez des patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique. Le raltégravir doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique.

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité du raltégravir n'ont pas été établies chez les patients ayant des troubles hépatiques sévères sous-jacents. Le raltégravir devra donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique préexistant, y compris une hépatite chronique, présentent une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique en cas de traitement par des associations antirétrovirales et doivent être surveillés selon les pratiques habituelles. En cas de manifestation d'une aggravation des problèmes hépatiques chez ces patients, une interruption ou un arrêt du traitement doit être envisagé.

Il y a un risque plus élevé d'évènements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals chez les patients atteints d'une hépatite B ou C chronique et traités par une association antirétrovirale.

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant été exposés à un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

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 apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement 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* (anciennement appelé *Pneumocystis carinii*). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans le cadre d'une restauration immunitaire. Toutefois, le moment rapporté du début de la maladie est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après la mise en place du traitement.

Anti-acides

L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir. L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Rifampicine

Le raltégravir doit être utilisé avec prudence en cas de co-administration avec de puissants inducteurs de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 (comme la rifampicine). La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques du raltégravir ; l'impact sur l'efficacité du raltégravir n'est pas connu. Cependant, si la co-administration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose de raltégravir peut être envisagé chez l'adulte. Il n'y a pas de données pour guider la co-administration de raltégravir avec la rifampicine chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.5).

Myopathie et rhabdomyolyse

Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de myopathie ou de rhabdomyolyse ou présentant des facteurs de risque tels que la prise de médicaments connus pour entraîner de tels effets (voir rubrique 4.8).

Réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères

Des réactions cutanées sévères, mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, voire fatales ont été rapportées chez des patients prenant raltégravir, en association dans la plupart des cas avec des médicaments susceptibles d'entraîner de telles réactions. Celles-ci incluent des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique. Des réactions d'hypersensibilité ont également été rapportées et ont été caractérisées par une éruption cutanée, des symptômes généraux et parfois par des dysfonctionnements d'organes, y compris une insuffisance hépatique. Le raltégravir et les autres médicaments suspectés doivent être interrompus immédiatement dès la survenue de signes ou symptômes de réactions cutanées sévères ou de réactions d'hypersensibilité (tels que mais pas exclusivement : éruption cutanée sévère, éruption cutanée avec fièvre, malaise général, fatigue, douleur musculaire ou articulaire, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, hépatite, éosinophilie, angio-œdème). L'état clinique, y compris les aminotransférases hépatiques, devront être surveillés et un traitement médical approprié devra être initié. Un retard dans l'arrêt du traitement par raltégravir ou d'un des autres agents suspectés après l'apparition d'une éruption cutanée sévère peut mettre en jeu le pronostic vital.

Réactions cutanées

Des cas d'éruption cutanée ont été plus fréquemment rapportés chez les patients prétraités recevant une association comportant raltégravir et darunavir *versus* les patients recevant le raltégravir sans darunavir ou le darunavir sans raltégravir (voir rubrique 4.8).

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Les études *in vitro* montrent que le raltégravir n'est pas un substrat des enzymes du cytochrome P450 (CYP), qu'il n'a pas d'effet inhibiteur sur les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A, qu'il n'a pas d'effet inhibiteur sur les UDP-glucuronosyltransférases (UGT) 1A1 et 2B7, ni d'effet inducteur sur le CYP3A4, et qu'il n'inhibe pas le transport médié par la glycoprotéine P. Sur la base de ces données, il n'est pas attendu que le raltégravir modifie la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou de la glycoprotéine P.

Sur la base des études *in vitro* et *in vivo*, le raltégravir est principalement métabolisé par glucuronidation médiée par l'UGT1A1.

Une variabilité inter et intra individuelle importante a été observée dans la pharmacocinétique du raltégravir.

Effet du raltégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Dans les études d'interactions, le raltégravir n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'étravirine, du maraviroc, du fumarate de ténofovir disoproxil, des contraceptifs hormonaux, de la méthadone, du midazolam ou du bocéprévir.

Dans certaines études, la co-administration de raltégravir avec le darunavir a entraîné une légère diminution des concentrations plasmatiques du darunavir ; le mécanisme de cet effet est inconnu. Cependant, l'effet du raltégravir sur les concentrations plasmatiques du darunavir ne semble pas être cliniquement significatif.

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du raltégravir

Le raltégravir étant principalement métabolisé par l'UGT1A1, le raltégravir doit être utilisé avec prudence en cas de co-administration avec de puissants inducteurs de l'UGT1A1 (comme la rifampicine). La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques du raltégravir ; l'impact sur l'efficacité du raltégravir n'est pas connu. Cependant, si la co-administration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose de raltégravir peut être envisagé chez l'adulte. Il n'y a pas de données pour guider la co-administration de raltégravir avec la rifampicine chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4). L'effet d'autres inducteurs enzymatiques puissants (tels que la phénytoïne et le phénobarbital) sur l'UGT1A1 n'est pas connu. Des inducteurs moins puissants (tels que : éfavirenz, névirapine, étravirine, rifabutine, glucocorticoïdes, millepertuis, pioglitazone) peuvent être utilisés avec la dose recommandée de raltégravir.

La co-administration de raltégravir avec des médicaments connus pour être des inhibiteurs puissants de l'UGT1A1 (tels que l'atazanavir) peut augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir. Des inhibiteurs moins puissants de l'UGT1A1 (tels que indinavir, saquinavir) peuvent également augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir, mais dans une moindre mesure, comparé à l'atazanavir. De plus, le fumarate de ténofovir disoproxil peut augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir, cependant, le mécanisme de cet effet est inconnu (voir tableau 1). Dans les études cliniques, une grande partie des patients recevait un traitement de fond optimisé comportant l'atazanavir et/ou le fumarate de ténofovir disoproxil, deux médicaments entraînant des augmentations de la concentration plasmatique du raltégravir. Le profil de sécurité d'emploi observé chez ces patients recevant l'atazanavir et/ou le fumarate de ténofovir disoproxil a généralement été comparable au profil de sécurité d'emploi des patients ne recevant pas ces médicaments. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire.

L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant des cations métalliques bivalents peut réduire l'absorption du raltégravir par chélation, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir. La prise d'anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium dans les 6 heures avant ou après l'administration de raltégravir a significativement diminué les concentrations plasmatiques du raltégravir. Par conséquent, l'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée. L'administration concomitante de raltégravir avec un anti-acide contenant du carbonate de calcium a diminué les concentrations plasmatiques du raltégravir ; cependant, cette interaction n'est pas considérée comme cliniquement significative. Par conséquent, en cas d'administration concomitante de raltégravir avec un anti-acide contenant du carbonate de calcium, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

La co-administration de raltégravir avec d'autres agents qui augmentent le pH gastrique (tels qu'oméprazole et famotidine) peut augmenter le taux d'absorption du raltégravir et causer une augmentation des concentrations plasmatiques du raltégravir (voir tableau 1). Les profils de sécurité d'emploi dans le sous-groupe des patients en essais de phase III prenant des inhibiteurs de la pompe à proton ou des antagonistes des récepteurs H_2 étaient comparables à ceux qui ne prenaient pas ces anti-acides. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire avec la prise d'inhibiteur de la pompe à proton ou d'antagoniste des récepteurs H_2.

Toutes les études d'interaction ont été conduites chez l'adulte.

Tableau 1
Interactions : données pharmacocinétiques

Médicaments par classe thérapeutique	**Interaction** (mécanisme, si connu)	**Recommandations concernant la co-administration**
ANTIRETROVIRAUX		

Inhibiteurs de la protéase (IP)		
Atazanavir/ritonavir (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 41 % raltégravir $C_{12\ h}$ ↑ 77 % raltégravir C_{max} ↑ 24 % (Inhibition de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
Tipranavir/ritonavir (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 24 % raltégravir $C_{12\ h}$ ↓ 55 % raltégravir C_{max} ↓ 18 % (Induction de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
Efavirenz (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓ 36 % raltégravir $C_{12\ h}$ ↓ 21 % raltégravir C_{max} ↓ 36 % (Induction de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
Etravirine (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 10 % raltégravir $C_{12\ h}$ ↓ 34 % raltégravir C_{max} ↓ 11 % (Induction de l'UGT1A1) étravirine ASC ↑ 10 % étravirine $C_{12\ h}$ ↑ 17 % étravirine C_{max} ↑ 4 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou l'étravirine.
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)		
Fumarate de ténofovir disoproxil (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 49 % raltégravir $C_{12\ h}$ ↑ 3 % raltégravir C_{max} ↑ 64 % (Mécanisme d'interaction non connu) ténofovir ASC ↓ 10 % ténofovir $C_{24\ h}$ ↓ 13 % ténofovir C_{max} ↓ 23 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le fumarate de ténofovir disoproxil.
Inhibiteurs de CCR5		
Maraviroc (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 37 % raltégravir $C_{12\ h}$ ↓ 28 % raltégravir C_{max} ↓ 33 % (Mécanisme d'interaction non connu) maraviroc ASC ↓ 14 % maraviroc $C_{12\ h}$ ↓ 10 % maraviroc C_{max} ↓ 21 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le maraviroc.
ANTIVIRAUX DU VHC		
Inhibiteurs de protéases (IP) NS3/4A		
Bocéprévir (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↑ 4 % raltégravir $C_{12\ h}$ ↓ 25 % raltégravir C_{max} ↑ 11 % (Mécanisme d'interaction non connu)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le bocéprévir.
ANTIMICROBIENS		
Actifs sur les mycobactéries		
Rifampicine (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓ 40 % raltégravir $C_{12\ h}$ ↓ 61 % raltégravir C_{max} ↓ 38 % (Induction de l'UGT1A1)	La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques de raltégravir. Si la co-administration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose de raltégravir peut être envisagé (voir rubrique 4.4).

SEDATIFS		
Midazolam (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	midazolam ASC ↓ 8 % midazolam C_{max} ↑ 3 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou le midazolam. Ces résultats montrent que le raltégravir n'est pas un inducteur ou un inhibiteur du CYP3A4, et que le raltégravir n'est donc pas supposé modifier la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4.
ANTI-ACIDES CONTENANT DES CATIONS METALLIQUES		
Anti-acide (hydroxide d'aluminium et de magnésium) (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 49 % raltégravir $C_{12\ h}$ ↓ 63 % raltégravir C_{max} ↓ 44 % <u>2 heures avant le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 51 % raltégravir $C_{12\ h}$ ↓ 56 % raltégravir C_{max} ↓ 51 % <u>2 heures après le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 30 % raltégravir $C_{12\ h}$ ↓ 57 % raltégravir C_{max} ↓ 24 % <u>6 heures avant le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 13 % raltégravir $C_{12\ h}$ ↓ 50 % raltégravir C_{max} ↓ 10 % <u>6 heures après le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 11 % raltégravir $C_{12\ h}$ ↓ 49 % raltégravir C_{max} ↓ 10 % (chélation des cations métalliques)	Les anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium diminuent les concentrations plasmatiques du raltégravir. L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée.
Anti-acide (carbonate de calcium) (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 55 % raltégravir $C_{12\ h}$ ↓ 32 % raltégravir C_{max} ↓ 52 % (chélation des cations métalliques)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
AUTRES CATIONS METALLIQUES		
Sels de fer	Attendu : Raltégravir ASC ↓ (chélation des cations métalliques)	L'administration simultanée de sels de fer devrait réduire les concentrations plasmatiques du raltégravir ; prendre les sels de fer à au moins deux heures de distance de l'administration du raltégravir peut permettre de limiter cet effet.
ANTI-H2 ET INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS		
Oméprazole (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 37 % raltégravir $C_{12\ h}$ ↑ 24 % raltégravir C_{max} ↑ 51 % (solubilité accrue)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
Famotidine (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 44 % raltégravir $C_{12\ h}$ ↑ 6 % raltégravir C_{max} ↑ 60 % (solubilité accrue)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir.
CONTRACEPTIFS HORMONAUX		
Ethinylestradiol **Norelgestromine** (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	éthinylestradiol ASC ↓ 2 % éthinylestradiol C_{max} ↑ 6 % norelgestromine ASC ↑ 14 % norelgestromine C_{max} ↑ 29 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou les contraceptifs hormonaux (à base d'œstrogène ou de progestérone)

ANALGESIQUES OPIACES		
Méthadone (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	méthadone ASC ↔ méthadone C_{max} ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le raltégravir ou la méthadone

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données chez un grand nombre de femmes enceintes exposées au raltégravir 400 mg deux fois par jour pendant le premier trimestre (plus de 1 000 suivis prospectifs de grossesse) n'a mis en évidence aucun effet malformatif . Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).
Un nombre modéré de données chez la femme enceinte exposée au raltégravir 400 mg deux fois par jour pendant le deuxième et/ou le troisième trimestre (entre 300 et 1 000 suivis prospectifs de grossesse) n'a mis en évidence aucun risque accru de toxicité pour le fœtus ou le nouveau-né. Raltégravir 400 mg deux fois par jour peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire.

Registre des grossesses sous antirétroviraux
Pour suivre les conséquences, chez la mère et le fœtus, d'une administration de raltégravir par inadvertance chez les patientes enceintes, un registre des grossesses sous antirétroviraux a été mis en place. Les médecins sont encouragés à inscrire les patientes dans ce registre.

En règle générale, lorsqu'il est décidé d'utiliser des agents antirétroviraux chez la femme enceinte pour traiter des infections par le VIH, et ainsi diminuer le risque de transmission verticale du VIH vers le nouveau-né, les données animales ainsi que l'expérience clinique chez la femme enceinte doivent être prises en compte afin de définir la sécurité d'emploi chez le fœtus.

Allaitement

Le raltégravir et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain et de ce fait des effets sur les nouveau-nés et nourrissons allaités sont probables. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré une excrétion du raltégravir et de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3 pour plus de détails).

Un risque pour les nouveau-nés et nourrissons ne peut être exclu.

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourission afin d'éviter la transmission du VIH.

Fertilité

Il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité chez des rats et des rates ayant reçu des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition trois fois supérieure à la dose recommandée chez l'homme.

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

Des sensations vertigineuses ont été rapportées chez certains patients dont le traitement contient du raltégravir. Les sensations vertigineuses peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Dans des essais cliniques randomisés, raltégravir 400 mg a été administré deux fois par jour en association avec un traitement de fond fixe ou optimisé, à des patients adultes naïfs de traitement (N = 547) et prétraités (N = 462) jusqu'à 96 semaines. 531 autres patients naïfs de traitement ont reçu 1 200 mg de raltégravir une fois par jour avec de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil jusqu'à 96 semaines. Voir rubrique 5.1.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été des céphalées, des nausées et des douleurs abdominales. Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été un syndrome de restauration immunitaire et une éruption cutanée. Dans les essais cliniques, les taux d'interruption du raltégravir en raison de la survenue d'effets indésirables ont été de 5 % ou moins.

Des cas de rhabdomyolyse, un effet indésirable grave, ont été rapportés de façon peu fréquente depuis la commercialisation de raltégravir 400 mg deux fois par jour.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables considérés par les investigateurs comme étant en rapport avec le raltégravir (seul ou en association avec d'autres antirétroviraux), ainsi que les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effets indésirables Raltégravir (seul ou en association avec d'autres ARV)**
Infections et infestations	Peu fréquent	herpès génital, folliculite, gastro-entérite, herpès simplex, infection à virus herpès, zona, grippe, abcès d'un ganglion lymphatique, molluscum contagiosum, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires hautes
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Peu fréquent	papillome cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	anémie, anémie par carence en fer, douleur d'un ganglion lymphatique, lymphadénopathies, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	syndrome de restauration immunitaire, hypersensibilité médicamenteuse, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent Peu fréquent	perte d'appétit cachexie, diabète sucré, dyslipidémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hyperphagie, augmentation de l'appétit, polydipsie, mauvaise répartition des graisses
Affections psychiatriques	Fréquent	rêves anormaux, insomnie, cauchemars, comportement anormal, dépression
	Peu fréquent	troubles mentaux, tentative de suicide, anxiété, état confusionnel, humeur dépressive, dépression majeure, insomnie de milieu de nuit, modifications de l'humeur, crise de panique, troubles du sommeil, idées suicidaires, comportement suicidaire (en particulier chez les patients avec antécédent de maladie psychiatrique)
Affections du système nerveux	Fréquent	sensation vertigineuse, céphalées, hyperactivité psychomotrice
	Peu fréquent	amnésie, syndrome du canal carpien, troubles cognitifs, troubles de l'attention, sensation vertigineuse posturale, dysgueusie, hypersomnie, hypoesthésie, léthargie, troubles de la mémoire, migraine, neuropathie périphérique, paresthésie, somnolence, céphalée de tension, tremblements, mauvaise qualité du sommeil
Affections oculaires	Peu fréquent	altération de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent Peu fréquent	vertige acouphènes
Affections cardiaques	Peu fréquent	palpitations, bradycardie sinusale, extrasystoles ventriculaires
Affections vasculaires	Peu fréquent	bouffées de chaleur, hypertension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	dysphonie, épistaxis, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	Fréquent	distension abdominale, douleur abdominale, diarrhées, flatulence, nausées, vomissements, dyspepsie
	Peu fréquent	gastrite, gêne abdominale, douleur abdominale haute, sensibilité abdominale, gêne ano-rectale, constipation, sécheresse buccale, gêne épigastrique, duodénite érosive, éructation, reflux gastro-œsophagien, gingivite, glossite, odynophagie, pancréatite aiguë, ulcère peptique, hémorragie rectale
Affections hépato-biliaires	Peu fréquent	hépatite, stéatose hépatique, hépatite alcoolique, insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	rash
	Peu fréquent	acné, alopécie, dermatite acnéiforme, peau sèche, érythème, lipoatrophie faciale, hyperhidrose, lipoatrophie, lipodystrophie acquise, lipo-hypertrophie, sueurs nocturnes, prurigo, prurit, prurit généralisé, rash maculaire, rash maculopapuleux, rash prurigineux, lésions cutanées, urticaire, xérodermie, syndrome de Stevens-Johnson, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	arthralgies, arthrite, dorsalgie, douleur du flanc, douleur musculo-squelettique, myalgie, cervicalgie, ostéopénie, douleur aux extrémités, tendinite, rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	insuffisance rénale, néphrite, lithiase rénale, nycturie, kystes rénaux, altération de la fonction rénale, néphrite tubulo-interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	dysfonction érectile, gynécomastie, symptômes de la ménopause
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	asthénie, fatigue, fièvre
	Peu fréquent	gêne thoracique, frissons, œdème de la face, augmentation du tissu adipeux, sensation de nervosité, malaise, masse sous-maxillaire, œdème périphérique, douleur
Investigations	Fréquent	augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), lymphocytes atypiques, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation du taux de triglycérides sanguins, lipase augmentée, augmentation du taux d'amylase pancréatique sanguine
	Peu fréquent	numération des neutrophiles absolus diminuée, phosphatase alcaline augmentée, albuminémie diminuée, amylasémie augmentée, bilirubinémie augmentée, cholestérolémie augmentée, créatininémie augmentée, glycémie augmentée, azote uréique du sang augmenté, créatine phosphokinase augmentée, glycémie à jeun augmentée, présence de glucose dans l'urine, lipoprotéines de haute densité augmentées, rapport international normalisé (INR) augmenté, lipoprotéines de basse densité augmentées, numération plaquettaire diminuée, globules rouges : recherche positive dans l'urine, tour de taille augmenté, prise de poids, globules blancs diminués
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	surdose accidentelle

Description de certains effets indésirables

Des cas de cancers ont été rapportés chez les patients prétraités et chez les patients naïfs de traitement recevant le raltégravir en association avec d'autres agents antirétroviraux. Les types et les incidences de cancers spécifiques étaient ceux attendus dans une population hautement immunodéprimée. Dans ces études, le risque de développement d'un cancer a été comparable dans les groupes recevant le raltégravir et dans ceux qui recevaient les traitements comparateurs.

Des anomalies biologiques au niveau de la créatine phosphokinase (CPK) de Grade 2-4 ont été observées chez des patients traités par raltégravir. Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. Utiliser le raltégravir avec prudence chez les patients ayant des antécédents de myopathie ou de rhabdomyolyse ou présentant des facteurs de risque tels que la prise de médicaments connus pour entraîner de tels effets (voir rubrique 4.4).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, particulièrement chez les patients ayant des facteurs de risque généralement avérés, une maladie VIH avancée ou une exposition à long terme à un traitement par des associations d'antirétroviraux. La fréquence de ces cas n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Chez les patients porteurs du VIH présentant une immunodéficience sévère au moment de la mise en place du TARC, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut survenir. Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés. Toutefois, le moment rapporté du début de la maladie est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après la mise en place du traitement (voir rubrique 4.4).

Pour chacun des effets indésirables cliniques suivants, il y a eu au moins un évènement grave : herpès génital, anémie, syndrome de reconstitution immunitaire, dépression, troubles mentaux, tentative de suicide, gastrite, hépatite, insuffisance rénale, surdosage accidentel.

Dans les études cliniques chez des patients prétraités, des éruptions cutanées, quelle que soit leur imputabilité au médicament, ont été plus fréquemment observées avec les associations comportant raltégravir et darunavir par rapport aux associations contenant raltégravir sans darunavir ou darunavir sans raltégravir. Les éruptions cutanées considérées par l'investigateur comme liées au médicament se sont produites à des taux similaires. Les taux d'éruptions cutanées ajustés en fonction de l'exposition (toutes causes confondues) ont été respectivement de 10,9, 4,2 et 3,8 pour 100 patients-années (PA) ; les taux correspondants pour les éruptions cutanées liées au médicament ont été respectivement de 2,4, 1,1 et 2,3 pour 100 PA. Les éruptions cutanées observées dans les études cliniques ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C
Lors des essais cliniques, il y avait 79 patients co-infectés avec une hépatite B, 84 co-infectés avec une hépatite C et 8 patients co-infectés avec des hépatites B et C qui ont été traités avec du raltégravir en association avec d'autres médicaments pour le VIH-1. Généralement, le profil de sécurité d'emploi de raltégravir 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 bien que les taux d'anomalies des ASAT/ALAT aient été quelque peu supérieurs dans le sous-groupe de patients co-infectés avec le virus de l'hépatite B et/ou C.

A la semaine 96, des anomalies biologiques de Grade 2 ou plus, représentant une aggravation du grade par rapport aux valeurs initiales des ASAT, des ALAT ou de la bilirubinémie totale, ont été constatées chez respectivement 29 %, 34 % et 13 % des patients co-infectés traités par raltégravir *versus* 11 %, 10 % et 9 % de tous les autres patients recevant du raltégravir. Chez les patients naïfs de traitement, à la semaine 240, des anomalies biologiques de Grade 2 ou plus, représentant une aggravation du grade par rapport aux valeurs initiales des ASAT, des ALAT ou de la bilirubinémie totale, ont été constatées chez respectivement 22 %, 44 % et 17 % des patients co-infectés traités par raltégravir *versus* 13 %, 13 % et 5 % de tous les autres patients recevant du raltégravir.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans
Le raltégravir a été étudié chez 126 patients prétraités, enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans, infectés par le VIH-1, en association avec d'autres agents antirétroviraux dans l'étude IMPAACT P1066 (voir rubriques 5.1 et 5.2). Sur les 126 patients, 96 ont reçu la dose recommandée de raltégravir.

Chez ces 96 enfants et adolescents, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables liés au médicament jusqu'à la semaine 48 ont été comparables à ceux observés chez les adultes.

Un patient a eu des effets indésirables de Grade 3 liés au médicament : hyperactivité psychomotrice, comportement anormal et insomnie ; un patient a eu une éruption cutanée allergique grave de Grade 2 liée au médicament.

Un patient a présenté des anomalies des examens biologiques liées au médicament et considérées comme graves : ASAT Grade 4 et ALAT Grade 3.

Nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans
Le raltégravir a également été étudié chez 26 nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans, infectés par le VIH-1, en association avec d'autres agents antirétroviraux dans l'étude IMPAACT P1066 (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Chez ces 26 nourrissons et jeunes enfants, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables liés au médicament jusqu'à la semaine 48 ont été comparables à ceux observés chez les adultes.

Un patient a présenté un rash allergique grave de Grade 3 lié au médicament, ayant entraîné l'arrêt du traitement.

Nouveau-nés exposés au VIH-1
Dans l'étude IMPAACT P1110 (voir rubrique 5.2), les nourrissons éligibles devaient être nés à au moins 37 semaines de gestation et peser au moins 2 kg. Seize (16) nouveau-nés ont reçu 2 doses d'Isentress dans les 2 premières semaines de vie, et 26 nouveau-nés ont reçu une dose quotidienne pendant 6 semaines ; tous ont été suivis pendant 24 semaines. Il n'y a eu aucun effet indésirable clinique lié au médicament et il y a eu trois effets indésirables biologiques liés au médicament (une neutropénie transitoire de Grade 4 chez un sujet recevant de la zidovudine en prévention de la transmission mère-enfant (PTME), et deux élévations de la bilirubine (l'une de Grade 1 et l'autre de Grade 2) considérées comme non graves et ne nécessitant pas de traitement spécifique).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:
en Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet:

www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be, **au Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Aucune information spécifique n'est disponible concernant le traitement d'un surdosage de raltégravir.

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. Il faut prendre en compte le fait que le raltégravir utilisé en clinique se présente sous forme de sel de potassium. On ne sait pas dans quelle mesure le raltégravir peut être dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux systémiques, inhibiteurs d'intégrase, Code ATC : J05AJ01.

Mécanisme d'action

Le raltégravir est un inhibiteur de transfert de brin médié par l'intégrase, actif contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). Le raltégravir inhibe l'activité catalytique de l'intégrase, 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. Les génomes du VIH qui ne s'intègrent pas ne peuvent pas donner lieu à la production de nouvelles particules virales infectieuses, et par conséquent l'inhibition de l'intégration empêche la propagation de l'infection virale.

Activité antivirale *in vitro*

Dans des cultures de cellules lymphoïdes T humaines infectées par une lignée cellulaire adaptée (le variant H9IIIB du VIH-1), le raltégravir, à des concentrations de 31 $\pm$ 20 nM, a inhibé la réplication du VIH-1 de 95 % (CI_{95}) par rapport à une culture non traitée infectée par le virus. Par ailleurs, le raltégravir a inhibé la réplication virale dans des cultures de cellules mononucléaires du sang périphérique humain activées par un mitogène, infectées par divers isolats cliniques primaires de VIH-1, incluant des isolats de 5 sous-types non B et des isolats résistants aux inhibiteurs de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de protéase. Dans un essai d'infection sur un seul cycle de réplication, le raltégravir a inhibé l'infection de 23 isolats du VIH représentant 5 sous-types non B et 5 formes recombinantes circulantes, avec des CI_{50} allant de 5 à 12 nM.

Résistance

La plupart des virus isolés, chez les patients en échec sous raltégravir, avaient un haut niveau de résistance au raltégravir résultant de l'émergence de 2 mutations ou plus de l'intégrase. La plupart présentaient une mutation au niveau de l'acide aminé 155 (N155 modifié en H), de l'acide aminé 148 (Q148 modifié en H, K ou R) ou de l'acide aminé 143 (Y143 modifié en H, C, ou R), ainsi qu'une ou plusieurs mutations supplémentaires de l'intégrase (par exemple L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Les mutations diminuent la sensibilité virale au raltégravir et la présence de mutations supplémentaires accroît la diminution de sensibilité au raltégravir. Les facteurs qui réduisent la probabilité de développer une résistance comprennent une charge virale faible à l'inclusion et l'utilisation d'autres agents antirétroviraux actifs. Les mutations à l'origine de la résistance au raltégravir causent également en général une résistance à l'elvitégravir, un inhibiteur de transfert de brin médié par l'intégrase. Les mutations au niveau de l'acide aminé 143 entraînent une plus grande résistance au raltégravir qu'à l'elvitégravir, tandis que la mutation E92Q provoque une résistance plus importante à l'elvitégravir qu'au raltégravir. Les virus présentant une mutation au niveau de l'acide aminé 148, ainsi qu'une ou plusieurs mutations supplémentaires causant une résistance au raltégravir, peuvent également présenter une résistance cliniquement significative au dolutégravir.

Expérience clinique

La démonstration de l'efficacité de raltégravir était basée sur l'analyse des données à 96 semaines de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2, Protocoles 018 et 019) menées chez des patients adultes prétraités infectés par le VIH-1 et sur l'analyse des données à 240 semaines d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus comparateur actif (STARTMRK, Protocole 021) menée chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement.

Efficacité

Patients adultes prétraités
BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 (essais multicentriques randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo) évaluaient la sécurité d'emploi et l'activité antirétrovirale du raltégravir 400 mg deux fois par jour versus placebo, en association à un traitement de fond optimisé (TO), chez des patients infectés par le VIH, âgés de 16 ans ou plus, avec une résistance documentée à au moins 1 médicament de chacune des 3 classes d'antirétroviraux (INTI, INNTI, IP). Avant la randomisation, les TO ont été déterminés par l'investigateur sur la base des antécédents thérapeutiques du patient ainsi que des résultats des tests de résistance virale génotypique et phénotypique à l'inclusion.

Les données démographiques des patients (sexe, âge et origine ethnique) et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les groupes recevant du raltégravir 400 mg deux fois par jour et le placebo. Les patients ont été préalablement exposés à un nombre médian de 12 antirétroviraux pendant une durée médiane de 10 ans. Un nombre médian de 4 ARV a été utilisé dans le TO.

Analyse des résultats à 48 semaines et à 96 semaines
Les résultats durables combinés des essais BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 (semaine 48 et semaine 96) chez les patients traités à la dose recommandée de raltégravir 400 mg deux fois par jour sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2
Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 96

BENCHMRK 1 et 2 combinés	**48 semaines**		**96 semaines**	
Paramètre	**Raltégravir 400 mg 2 fois/jour + TO (n = 462)**	**Placebo + TO (n = 237)**	**Raltégravir 400 mg 2 fois/jour + TO (N = 462)**	**Placebo + TO (N = 237)**
Pourcentage de patients avec ARN-VIH < 400 copies/mL (IC à 95 %)				
Tous les patients†	72 (68 ; 76)	37 (31 ; 44)	62 (57 ; 66)	28 (23 ; 34)
Caractéristiques à l'inclusion‡				
ARN-VIH > 100 000 copies/mL	62 (53 ; 69)	17 (9 ; 27)	53 (45 ; 61)	15 (8 ; 25)
≤ 100 000 copies/mL	82 (77 ; 86)	49 (41 ; 58)	74 (69 ; 79)	39 (31 ; 47)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm^3	61 (53 ; 69)	21 (13 ; 32)	51 (42 ; 60)	14 (7 ; 24)
> 50 et ≤ 200 cellules/mm^3	80 (73 ; 85)	44 (33 ; 55)	70 (62 ; 77)	36 (25 ; 48)
> 200 cellules/mm^3	83 (76 ; 89)	51 (39 ; 63)	78 (70 ; 85)	42 (30 ; 55)
Score de sensibilité (GSS)§				
0	52 (42 ; 61)	8 (3 ; 17)	46 (36 ; 56)	5 (1 ; 13)
1	81 (75 ; 87)	40 (30 ; 51)	76 (69 ; 83)	31 (22 ; 42)
2 et plus	84 (77 ; 89)	65 (52 ; 76)	71 (63 ; 78)	56 (43 ; 69)
Pourcentage de patients avec ARN-VIH < 50 copies/mL (IC à 95 %)				
Tous les patients†	62 (57 ; 67)	33 (27 ; 39)	57 (52 ; 62)	26 (21 ; 32)
Caractéristiques à l'inclusion‡				
ARN-VIH > 100 000 copies/mL	48 (40 ; 56)	16 (8 ; 26)	47 (39 ; 55)	13 (7 ; 23)
≤ 100 000 copies/mL	73 (68 ; 78)	43 (35 ; 52)	70 (64 ; 75)	36 (28 ; 45)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm^3	50 (41 ; 58)	20 (12 ; 31)	50 (41 ; 58)	13 (6 ; 22)
> 50 et ≤ 200 cellules/mm^3	67 (59 ; 74)	39 (28 ; 50)	65 (57 ; 72)	32 (22 ; 44)
> 200 cellules/mm^3	76 (68 ; 83)	44 (32 ; 56)	71 (62 ; 78)	41 (29 ; 53)
Score de sensibilité (GSS)§				
0	45 (35 ; 54)	3 (0 ; 11)	41 (32 ; 51)	5 (1 ; 13)
1	67 (59 ; 74)	37 (27 ; 48)	72 (64 ; 79)	28 (19 ; 39)
2 et plus	75 (68 ; 82)	59 (46 ; 71)	65 (56 ; 72)	53 (40 ; 66)
Variation moyenne du taux de cellules CD4 (IC à 95 %), cellules/mm^3				

Tous les patients‡		109 (98 ; 121)	45 (32 ; 57)	123 (110 ; 137)	49 (35 ; 63)
Caractéristiques à l'inclusion‡					
ARN-VIH	> 100 000 copies/mL	126 (107 ; 144)	36 (17 ; 55)	140 (115 ; 165)	40 (16 ; 65)
	≤ 100 000 copies/mL	100 (86 ; 115)	49 (33 ; 65)	114 (98 ; 131)	53 (36 ; 70)
Taux de CD4	≤ 50 cellules/mm^3	121 (100 ; 142)	33 (18 ; 48)	130 (104 ; 156)	42 (17 ; 67)
	> 50 et ≤ 200 cellules/mm^3	104 (88 ; 119)	47 (28 ; 66)	123 (103 ; 144)	56 (34 ; 79)
	> 200 cellules/mm^3	104 (80 ; 129)	54 (24 ; 84)	117 (90 ; 143)	48 (23 ; 73)
Score de sensibilité (GSS)§					
	0	81 (55 ; 106)	11 (4 ; 26)	97 (70 ; 124)	15 (-0 ; 31)
	1	113 (96 ; 130)	44 (24 ; 63)	132 (111 ; 154)	45 (24 ; 66)
	2 et plus	125 (105 ; 144)	76 (48 ; 103)	134 (108 ; 159)	90 (57 ; 123)

† Les sorties d'étude sont comptabilisées comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément l'étude sont considérés comme des échecs à partir de cet arrêt.
Les pourcentages de patients ayant répondu avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % sont rapportés.
‡ Pour l'analyse selon les facteurs pronostiques, les échecs virologiques ont été reportés en pourcentages inférieurs à 400 et à 50 copies/mL. Pour la variation moyenne du taux de CD4, la valeur à l'inclusion a été reportée en cas d'échec virologique.
§ Le Score de Sensibilité Génotypique (GSS) a été défini par le nombre total d'ARV par voie orale du traitement de fond optimisé (TO) auquel l'isolat viral du patient a montré une sensibilité génotypique sur la base des tests de résistance génotypique. L'utilisation de l'enfuvirtide dans le TO chez les patients naïfs d'enfuvirtide a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO.
De même, l'utilisation du darunavir chez les patients naïfs de darunavir a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO.

Le traitement par raltégravir a permis d'obtenir des charges virales ARN VIH plasmatiques < 50 copies/mL chez 61,7 % des patients à la semaine 16, chez 62,1 % des patients à la semaine 48 et chez 57,0 % à la semaine 96 (sorties d'étude = échec). Chez certains patients un rebond viral a été observé entre la semaine 16 et la semaine 96. Les facteurs associés à l'échec comprenaient une charge virale élevée à l'inclusion et un TO ne comprenant pas au moins un agent anti-rétroviral actif puissant.

Switch par raltégravir
Les études SWITCHMRK 1 et 2 (Protocoles 032 et 033) visaient à évaluer des patients infectés par le VIH recevant un traitement efficace (ARN VIH lors de la sélection < 50 copies/mL, schéma thérapeutique stable depuis plus de trois mois) composé de lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg, deux comprimés deux fois par jour, plus au moins 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, qui ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour poursuivre le traitement par lopinavir (+) ritonavir, 2 comprimés deux fois par jour (n = 174 et n = 178 respectivement) ou remplacer le lopinavir (+) ritonavir par le raltégravir 400 mg deux fois par jour (n = 174 et n = 176 respectivement). Les patients ayant des antécédents d'échec virologique n'ont pas été exclus et le nombre de traitements antirétroviraux antérieurs n'était pas limité.

Ces études ont été interrompues après l'analyse primaire d'efficacité à 24 semaines car la non-infériorité du raltégravir versus lopinavir (+) ritonavir n'a pas été démontrée. Dans ces deux études, à la semaine 24, une charge virale ARN VIH inférieure à 50 copies/mL a été maintenue chez 84,4 % des patients du groupe raltégravir *versus* 90,6 % du groupe lopinavir (+) ritonavir (sortie d'étude = échec). Pour ce qui est du besoin d'administrer le raltégravir avec deux autres agents antirétroviraux actifs, voir la rubrique 4.4.

Patients adultes naïfs de traitement
L'étude STARTMRK (étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* comparateur actif) évaluait la sécurité d'emploi et l'activité antirétrovirale de raltégravir 400 mg deux fois par jour *versus* éfavirenz 600 mg au coucher, en association avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil chez des patients infectés par le VIH naïfs de traitement ayant une charge virale supérieure à 5 000 copies/mL. La randomisation a été stratifiée en fonction de la charge virale ARN VIH lors de la sélection (≤ 50 000 copies/mL et > 50 000 copies/mL) et du statut VHB ou VHC (positif ou négatif).

Les données démographiques des patients (sexe, âge et origine ethnique) et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre le groupe raltégravir 400 mg deux fois par jour et le groupe éfavirenz 600 mg au coucher.

Analyse des résultats à 48 semaines et à 240 semaines
Concernant le critère primaire d'efficacité, le pourcentage de patients ayant obtenu une charge virale ARN VIH inférieure à 50 copies/mL à la semaine 48 a été de 241/280 (86,1 %) dans le groupe traité par le raltégravir et de 230/281 (81,9 %) dans le groupe traité par l'éfavirenz. La différence entre les traitements (raltégravir - éfavirenz) a été de 4,2 %, avec un IC à 95 % de (-1,9 ; 10,3), ce qui démontre que le raltégravir est non-inférieur à l'éfavirenz (valeur de *p* pour la non-infériorité <0,001). A la semaine 240, la différence entre les traitements (raltégravir - éfavirenz) a été de 9,5 %, avec un IC à 95 % de (1,7 ; 17,3). Le tableau 3 présente les résultats (semaine 48 et semaine 240) chez les patients de l'étude STARTMRK recevant la dose recommandée de raltégravir 400 mg deux fois par jour.

Tableau 3
Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 240

Etude STARTMRK		48 semaines		240 semaines	
Paramètre		**Raltégravir 400 mg 2 fois/jour (n = 281)**	**Efavirenz 600 mg au coucher (n = 282)**	**Raltégravir 400 mg 2 fois/jour (n = 281)**	**Efavirenz 600 mg au coucher (n = 282)**
Pourcentage de patients ayant un ARN VIH <50 copies/mL (IC à 95 %)					
Tous les patients†		86 (81 ; 90)	82 (77 ; 86)	71 (65 ; 76)	61 (55 ; 67)
Caractéristiques à l'inclusion‡					
ARN VIH	> 100 000 copies/mL	91 (85 ; 95)	89 (83 ; 94)	70 (62 ; 77)	65 (56 ; 72)
	≤ 100 000 copies/mL	93 (86 ; 97)	89 (82 ; 94)	72 (64 ; 80)	58 (49 ; 66)
Taux de CD4	≤ 50 cellules/mm^3	84 (64 ; 95)	86 (67 ; 96)	58 (37 ; 77)	77 (58 ; 90)
	> 50 et ≤ 200 cellules/mm^3	89 (81 ; 95)	86 (77 ; 92)	67 (57 ; 76)	60 (50 ; 69)
	> 200 cellules/mm3	94 (89 ; 98)	92 (87 ; 96)	76 (68 ; 82)	60 (51 ; 68)
Sous-type viral	Clade B	90 (85 ; 94)	89 (83 ; 93)	71 (65 ; 77)	59 (52 ; 65)
	Non clade B	96 (87 ; 100)	91 (78 ; 97)	68 (54 ; 79)	70 (54 ; 82)
Variation moyenne du taux de cellules CD4 (IC à 95 %) ; cellules/mm^3					
Tous les patients‡		189 (174 ; 204)	163 (148 ; 178)	374 (345 ; 403)	312 (284 ; 339)
Caractéristiques à l'inclusion‡					
ARN VIH	> 100 000 copies/mL	196 (174 ; 219)	192 (169 ; 214)	392 (350 ; 435)	329 (293 ; 364)
	≤ 100 000 copies/mL	180 (160 ; 200)	134 (115 ; 153)	350 (312 ; 388)	294 (251 ; 337)
Taux de CD4	≤ 50 cellules/mm^3	170 (122 ; 218)	152 (123 ; 180)	304 (209) ; 399)	314 (242 ; 386)
	> 50 et ≤ 200 cellules/mm^3	193 (169 ; 217)	175 (151 ; 198)	413 (360 ; 465)	306 (264 ; 348)
	> 200 cellules/mm^3	190 (168 ; 212)	157 (134 ; 181)	358 (321 ; 395)	316 (272 ; 359)
Sous-type viral	Clade B	187 (170 ; 204)	164 (147 ; 181)	380 (346 ; 414)	303 (272 ; 333)
	Non clade B	189 (153 ; 225)	156 (121 ; 190)	332 (275 ; 388)	329 (260 ; 398)

† Les sorties d'étude sont comptabilisées comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément l'étude sont considérés comme des échecs à partir de cet arrêt.
Les pourcentages de patients ayant répondu avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % sont rapportés.
‡ Pour l'analyse selon les facteurs pronostiques, les échecs virologiques ont été reportés pour les pourcentages inférieurs à 50 et à 400 copies/mL. Pour la variation moyenne du taux de CD4, la valeur à l'inclusion a été reportée en cas d'échec virologique.
Notes : Les analyses sont basées sur toutes les données disponibles.
Le raltégravir et l'éfavirenz ont été administrés avec l'emtricitabine (+) fumarate de ténofovir disoproxil.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans
IMPAACT P1066 est une étude multicentrique de phase I/II en ouvert pour évaluer le profil pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du raltégravir chez les enfants infectés par le VIH. 126 enfants et adolescents prétraités âgés de 2 à 18 ans ont été inclus dans cette étude. Les patients étaient stratifiés par âge, incluant les adolescents en premier, puis successivement les enfants plus jeunes. Les patients recevaient soit la formulation en comprimé à 400 mg (patients âgés de 6 à 18 ans), soit la formulation en comprimés à croquer (patients âgés de 2 à moins de 12 ans). Le raltégravir était administré avec un traitement de fond optimisé.

La phase initiale de recherche de dose incluait une évaluation pharmacocinétique intensive. La sélection de la dose était basée sur l'obtention d'une exposition plasmatique et d'une concentration résiduelle de raltégravir comparables à celles observées chez l'adulte, ainsi que d'une sécurité d'emploi acceptable à court terme. Après sélection de la dose, d'autres patients ont été inclus pour évaluer la sécurité d'emploi à long terme, la tolérance et l'efficacité. Parmi les 126 patients, 96 ont reçu la dose recommandée de raltégravir (voir rubrique 4.2).

Tableau 4
Caractéristiques à l'inclusion et résultats d'efficacité aux semaines 24 et 48 de l'étude IMPAACT P1066 (patients âgés de 2 à 18 ans)

Paramètre	Population avec la dose finale	
	n = 96	
Données démographiques		
Age (années), médiane [intervalle]	13 [2 – 18]	
Sexe masculin	49 %	
Origine ethnique		
Caucasien	34 %	
Noir	59 %	
Caractéristiques à l'inclusion		
ARN VIH-1 plasmatique (log_{10} copies/mL), moyenne [intervalle]	4,3 [2,7 - 6)]	
nombre de cellules CD4 (cellules/mm^3), médiane [intervalle]	481 [0 – 2 361]	
pourcentage de CD4, médiane [intervalle]	23,3 % [0 –44]	
ARN VIH-1> 100 000 copies/mL	8 %	
VIH CDC catégorie B ou C	59 %	
Utilisation antérieure d'ARV par classe		
INNTI	78 %	
IP	83 %	
Réponse	**Semaine 24**	**Semaine 48**
Diminution ≥1 log_{10} de l'ARN VIH par rapport à l'inclusion ou < 400 copies/mL	72 %	79 %
ARN VIH < 50 copies/mL	54 %	57 %
Augmentation moyenne des cellules CD4 (%) depuis l'inclusion	119 cellules/mm^3 (3,8 %)	156 cellules/mm^3 (4,6 %)

Nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans
L'étude IMPAACT P1066 incluait également des nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans précédemment traités par un antirétroviral, en prophylaxie pour la prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant (PTME) et/ou en association avec d'autres traitements antirétroviraux pour la prise en charge d'une infection par le VIH. Le raltégravir était administré sous forme de granulés pour suspension buvable, sans tenir compte de la prise d'aliments, associé à un traitement de fond optimisé incluant du lopinavir avec du ritonavir chez deux tiers des patients.

Tableau 5
Caractéristiques à l'inclusion et résultats d'efficacité aux semaines 24 et 48 de l'étude IMPAACT P1066 (patients âgés de 4 semaines à moins de 2 ans)

Paramètre	n = 26	
Données démographiques		
Age (semaines), médiane [intervalle]	28 [4 – 100]	
Sexe masculin	65 %	
Origine ethnique		
Caucasien	8 %	
Noir	85 %	
Caractéristiques à l'inclusion		
ARN VIH-1 plasmatique (log_{10} copies/mL), moyenne [intervalle]	5,7 [3,1 - 7)]	
nombre de cellules CD4 (cellules/mm^3), médiane [intervalle]	1 400 [31 – 3 648]	
pourcentage de CD4, médiane [intervalle]	18,6 % [3,3 – 39,3]	
ARN VIH-1 > 100 000 copies/mL	69 %	
VIH CDC catégorie B ou C	23 %	
Utilisation antérieure d'ARV par classe		
INNTI	73 %	
INTI	46 %	
IP	19 %	
Réponse	**Semaine 24**	**Semaine 48**
Diminution ≥1 log_{10} de l'ARN VIH par rapport à l'inclusion ou < 400 copies/mL	91 %	85 %
ARN VIH < 50 copies/mL	43 %	53 %
Augmentation moyenne des cellules CD4 (%) depuis l'inclusion	500 cellules/mm^3 (7,5 %)	492 cellules/mm^3 (7,8 %)
Echec virologique	**Semaine 24**	**Semaine 48**
Non répondeur	0	0
Rebond virologique	0	4
Nombre de génotype disponible*	0	2

* Un patient a eu une mutation à la position 155

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Il a été démontré chez les volontaires sains ayant reçu des doses uniques de raltégravir par voie orale à jeun, que le raltégravir est rapidement absorbé avec un t_{max} d'environ 3 heures après administration. L'ASC et la C_{max} du raltégravir augmentent proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1 600 mg. La $C_{12\,h}$ du raltégravir augmente proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 800 mg et elle augmente légèrement moins que proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1 600 mg. La proportionnalité par rapport aux doses administrées n'a pas été établie chez les patients.

En cas d'administration deux fois par jour, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint rapidement dans un délai d'environ 2 jours. 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 $C_{12\,h}$. La biodisponibilité absolue du raltégravir n'a pas été établie.

Le raltégravir peut être administré avec ou sans nourriture. Dans les études pivots de sécurité d'emploi et d'efficacité chez les patients infectés par le VIH, le raltégravir a été administré sans tenir compte de l'alimentation. L'administration de doses multiples de raltégravir après un repas modérément riche en graisses n'a pas eu d'incidence cliniquement significative sur l'ASC du raltégravir (augmentation de 13 % par rapport à l'administration à jeun). La $C_{12\,h}$ a augmenté de 66 % et la C_{max} de 5 % après un repas modérément riche en graisses comparé à l'administration à jeun. L'administration du raltégravir après un repas riche en graisses a multiplié approximativement l'ASC et la C_{max} d'un facteur 2 et la $C_{12\,h}$ d'un facteur 4,1. L'administration du raltégravir après un repas pauvre en graisses a diminué l'ASC et la C_{max} respectivement de 46 % et de 52 % ; la $C_{12\,h}$ est restée globalement inchangée. L'administration avec la nourriture semble accroître la variabilité pharmacocinétique par rapport à l'administration à jeun.

Globalement, une variabilité considérable a été observée dans la pharmacocinétique du raltégravir. Dans les études BENCHMRK 1 et 2, le coefficient de variation (CV) de la variabilité inter-individuelle de la $C_{12\,h}$ observée était de 212 % et le CV de la variabilité intra-individuelle de la $C_{12\,h}$ observée était de 122 %. Les sources de variabilité peuvent inclure des différences d'administration au regard de la nourriture et de l'utilisation concomitante de médicaments.

Distribution

Le raltégravir est lié aux protéines plasmatiques humaines à 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 notable dans le cerveau.

Dans deux études chez des patients infectés par le VIH-1 ayant reçu 400 mg de raltégravir deux fois par jour, le raltégravir a été décelé facilement dans le liquide céphalorachidien. Dans la première étude (n = 18), la concentration médiane dans le liquide céphalorachidien représentait 5,8 % (écart de 1 à 53,5 %) de la concentration plasmatique correspondante. Dans la seconde étude (n = 16), la concentration médiane dans le liquide céphalorachidien représentait 3 % (écart de 1 à 61 %) de la concentration plasmatique correspondante. Ces proportions médianes étaient environ 3 à 6 fois inférieures à celles de la fraction non liée de raltégravir dans le plasma.

Biotransformation et excrétion

La demi-vie apparente d'élimination terminale du raltégravir est d'environ 9h, avec une demi-vie de phase α plus courte (environ 1h) représentant la majeure partie de l'ASC. Après administration d'une dose orale de raltégravir radiomarqué, 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, dont la majeure partie proviendrait 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. La principale entité circulante a été le raltégravir, qui a représenté environ 70 % de la radioactivité totale ; la radioactivité plasmatique restante 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.

Polymorphisme de l'UGT1A1
Dans une étude comparant 30 sujets de génotype *28/*28 à 27 sujets de génotype sauvage, le rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) des ASC a été de 1,41 (0,96 ; 2,09) et le rapport des moyennes géométriques de la $C_{12\,h}$ a été de 1,91 (1,43 ; 2,55). Des adaptations posologiques ne sont pas considérées nécessaires chez les sujets ayant une activité UGT1A1 réduite due à un polymorphisme génétique.

Populations particulières

Population pédiatrique
Dans une étude de comparaison de formulation, chez des adultes volontaires sains, la biodisponibilité orale du comprimé à croquer et des granulés pour suspension buvable a été supérieure en comparaison à celle du comprimé à 400 mg. Dans cette étude, l'administration du comprimé à croquer lors d'un repas riche en matières grasses a conduit en moyenne à une diminution de 6 % de l'ASC, à une diminution de la C_{max} de 62 %, et une augmentation de 188 % de la $C_{12\,h}$ comparé à l'administration à jeun. L'administration du comprimé à croquer lors d'un repas riche en matières grasses n'influence pas la pharmacocinétique du raltégravir d'une façon cliniquement significative et le comprimé à croquer peut être administré sans tenir compte de l'alimentation. L'effet de la nourriture sur les granulés pour suspension buvable n'a pas été étudié.

Le tableau 6 montre les paramètres pharmacocinétiques du comprimé à 400 mg, du comprimé à croquer et des granulés pour suspension buvable en fonction du poids corporel.

Tableau 6
Paramètres pharmacocinétiques du raltégravir lors de l'étude IMPAACT P1066
après administration des posologies de la rubrique 4.2 (excluant les nouveau-nés)

Poids corporel	Formulation	Posologie	N*	Moyenne géométrique *(%CV†)* ASC_{0-12h} (µM*h)	Moyenne géométrique *(%CV†)* $C_{12\ h}$ (nM)
≥25 kg	Comprimé pelliculé	400 mg deux fois/j	18	14,1 (*121 %*)	233 (*157 %*)
≥25 kg	Comprimé à croquer	Posologie en fonction du poids, voir les tableaux sur la posologie du comprimé à croquer	9	22,1 (*36 %*)	113 (*80 %*)
De 11 kg à moins de 25 kg	Comprimé à croquer	Posologie en fonction du poids, voir les tableaux sur la posologie du comprimé à croquer	13	18,6 (*68 %*)	82 (*123 %*)
De 3 kg à moins de 20 kg	Suspension buvable	Posologie en fonction du poids, voir le tableau sur la posologie des granulés pour suspension buvable	19	24,5 (*43 %*)	113 (*69 %*)

*Nombre de patients avec des données de pharmacocinétique intensive à la dose finale recommandée.
†Coefficient géométrique de variation

Sujets âgés
Chez les sujets sains et les patients infectés par le VIH-1, il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif de l'âge sur la pharmacocinétique du raltégravir sur l'étendue des âges étudiés (19 à 84 ans, dont quelques-uns âgés de plus de 65 ans).

Sexe, origine ethnique et IMC
Il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante liée au sexe, à l'origine ethnique ou à l'indice de masse corporelle (IMC) chez l'adulte.

Insuffisance rénale
La clairance rénale du médicament inchangé est une voie mineure d'élimination. Chez l'adulte, 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). Etant donné que l'on ne sait pas dans quelle mesure le raltégravir 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. Chez l'adulte, il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les patients avec une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du raltégravir n'a pas été étudié (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études précliniques de toxicologie incluant des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, de toxicité sur le développement, et de toxicité juvénile, ont été conduites avec le raltégravir, chez les souris, les rats, les chiens et les lapins. Des effets à des niveaux d'exposition dépassant suffisamment les niveaux d'exposition clinique n'ont pas révélé de risques particuliers chez l'homme.

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

Une étude de cancérogénèse sur le raltégravir conduite chez la souris n'a montré aucun potentiel cancérogène. Aux plus fortes doses, 400 mg/kg/jour pour les femelles et 250 mg/kg/jour pour les mâles, l'exposition systémique était comparable à celle obtenue avec la dose clinique de 400 mg deux fois par jour. Chez le rat, des tumeurs (carcinome à cellules squameuses) du nez/rhino-pharynx ont été observées à des doses de 300 et 600 mg/kg/jour chez les femelles et 300 mg/kg/jour chez les mâles. Cette néoplasie a pu être provoquée par le dépôt local et/ou l'aspiration du médicament par la muqueuse du nez/rhino-pharynx lors de l'administration orale par gavage, entraînant une irritation et une inflammation chroniques ; il est probable que cet effet soit peu pertinent par rapport à l'utilisation clinique habituelle. A la dose sans effet toxique (NOAEL : *No Observable Adverse Effect Level*) l'exposition systémique était comparable à celle obtenue avec la dose clinique de 400 mg deux fois par jour. Les études standards de génotoxicité pour évaluer les effets mutagènes et clastogènes ont été négatives.

Toxicité pour le développement

Aucun effet tératogène n'a été observé avec le raltégravir au cours des études de toxicité sur le développement chez le rat et le lapin. Une légère augmentation de l'incidence de côtes surnuméraires, une variante du processus normal de développement, a été observée chez les fœtus de rates exposées au raltégravir à environ 4,4 fois l'exposition humaine, obtenue avec la dose recommandée chez l'humain. Aucun effet sur le développement n'a été observé à 3,4 fois l'exposition humaine, obtenue avec la dose recommandée chez l'humain. Des résultats similaires n'ont pas été observés chez les lapins.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu
- Cellulose microcristalline
- Lactose monohydraté
- Phosphate de calcium dibasique anhydre
- Hypromellose 2208
- Poloxamère 407
- Fumarate de stéaryle sodique
- Stéarate de magnésium

Pelliculage
- Alcool polyvinylique
- Dioxyde de titane
- Macrogol 3350
- Talc
- Oxyde de fer rouge
- Oxyde de fer noir

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation. Conserver le flacon soigneusement fermé, avec le dessicant pour protéger de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon sécurité enfant en polypropylène, un opercule thermoscellé et du déshydratant de gel de silice.
2 conditionnements sont disponibles : 1 flacon de 60 comprimés et un conditionnement multiple contenant 180 comprimés (3 flacons de 60).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

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

Date de première autorisation : 20 décembre 2007
Date de dernier renouvellement : 14 mai 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.