

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

ISENTRESS[®], 400 mg, film tablete

INN: raltegravir

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 400 mg raltegravira (u obliku raltegravir-kalijuma).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 26,06 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ovalne, bikonveksne film tablete, ružičaste boje, sa jedne strane je utisnuta oznaka "227".

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek ISENTRESS je indikovao, u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima, za lečenje infekcije izazvane virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) (videti odeljke 4.2, 4.4, 5.1 i 5.2).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju mora da započne lekar koji ima iskustvo u lečenju HIV infekcije.

Doziranje

Lek ISENTRESS se mora koristiti u kombinaciji sa drugim aktivnim antiretrovirusnim terapijama (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Odrasli

Preporučeno doziranje leka ISENTRESS je 400 mg (jedna tableta) dva puta dnevno.

Pedijatrijska populacija

Za pedijatrijske pacijente telesne mase najmanje 25 kg, preporučena doza je 400 mg (jedna tableta) dva puta dnevno. Ako pacijent ne može da proguta tabletu, razmotriti primenu tablete za žvakanje (tablete za žvakanje nisu registrovane na tržištu Republike Srbije).

Dodatni dostupni oblici i jačine

Lek ISENTRESS je takođe dostupan u obliku tableta za žvakanje i u obliku granula za oralnu suspenziju (tablete za žvakanje i granule za oralnu suspenziju nisu registrovane na tržištu Republike Srbije). Za dodatne informacije o doziranju, pročitajte Sažetke karakteristika leka za tabletu za žvakanje i granule za oralnu suspenziju.

Bezbednost i efikasnost raltegravira kod prevremeno rođene dece (< 37 nedelja gestacije) i novorođenčadi male telesne mase na rođenju (< 2000 g) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka o upotrebi u ovoj populaciji i ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Maksimalna doza tableta za žvakanje je 300 mg dva puta dnevno. Zbog različitog farmakokinetičkog profila različitih formulacija leka, ni tablete za žvakanje niti granule za oralnu suspenziju ne smeju biti zamenjene film tabletama od 400 mg ili 600 mg, (videti odeljak 5.2). Tablete za žvakanje i granule za oralnu suspenziju nisu ispitivane kod adolescenata (uzrasta od 12 do 18 godina) ili odraslih pacijenata inficiranih HIV-om.

Lek ISENTRESS je takođe, dostupan za odrasle i pedijatrijske pacijente (telesne mase od najmanje 40 kg) i u obliku tableta od 600 mg, koje se upotrebljavaju u dozi od 1200 mg jednom dnevno (dve tablete od 600 mg) za lečenje pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni ili pacijenata koji su, uz inicijalni režim lečenja lekom ISENTRESS u dozi od 400 mg dva puta dnevno, ostvarili virusnu supresiju. Tablete od 400 mg se ne smeju koristiti u režimu lečenja dozom od 1200 mg jednom dnevno. Za dodatne informacije o doziranju pročitajte Sažetak karakteristika leka za tablete od 600 mg.

Stariji pacijenti

Podaci o primeni raltegravira kod starijih osoba su ograničeni (videti odeljak 5.2). Prema tome, lek ISENTRESS treba pažljivo koristiti kod ove populacije.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Bezbednost i efikasnost raltegravira nisu utvrđene kod pacijenata sa postojećim teškim poremećajem funkcije jetre. Prema tome, lek ISENTRESS treba pažljivo koristiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Način primene

Oralna upotreba.

Lek ISENTRESS, film tablete, 400 mg se mogu upotrebljavati sa ili bez hrane.

Tablete se ne smeju žvakati, lomiti ili deliti zbog očekivanih promena u farmakokinetičkom profilu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšte

Pacijente treba informisati da postojeća antiretrovirusna terapija ne može da izleči HIV infekciju i da nije dokazano da sprečava prenošenje HIV-a na druge ljude putem krvi. Iako je dokazano da efikasna virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od seksualne transmisije, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba preduzeti mere opreza za sprečavanje prenosa bolesti u skladu sa nacionalnim smernicama.

Raltegravir ima relativno malu genetsku barijeru prema razvoju rezistencije. Zato se, kada god je moguće, raltegravir mora upotrebljavati zajedno sa drugom dva antiretrovirusna leka kako bi se smanjila verovatnoća od neuspeha virusološkog odgovora i razvoja rezistencije (videti odeljak 5.1).

Podaci dobijeni u kliničkom ispitivanju upotrebe raltegravira, kod pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni, su ograničeni na primenu kombinovane terapije sa dva nukleotidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) (emtricitabina i tenofovir dizoproksil-fumarata).

Depresija

Prijavljena je depresija, uključujući samoubilačke ideacije i ponašanja, posebno kod pacijenata sa postojećom depresijom ili psihijatrijskom bolešću u anamnezi. Lek treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa postojećom depresijom ili psihijatrijskom bolešću u anamnezi.

Oštećenje funkcije jetre

Bezbednost i efikasnost raltegravira nisu potvrđeni kod pacijenata koji imaju teške poremećaje funkcije jetre. Prema tome, raltegravir treba pažljivo koristiti kod pacijenata koji imaju teška oštećenja funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Kod pacijenata sa već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući i hronični hepatitis, češći su poremećaji funkcije jetre u toku kombinovane antiretrovirusne terapije, što treba pratiti u skladu sa standardnom praksom. Ako postoje podaci o pogoršanju oboljenja jetre, kod takvih pacijenata treba razmotriti privremeni ili trajni prekid lečenja.

Kod pacijenata koji imaju hronični hepatitis B ili C i koji se leče kombinovanom antiretrovirusnom terapijom postoji povećan rizik za nastajanje teških i potencijalno fatalnih hepatičnih neželjenih reakcija.

Osteonekroza

Mada se smatra da je etiologija osteonekroze multifaktorijalna (uključujući upotrebu kortikosteroida, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks telesne mase), zabeleženi su slučajevi osteonekroze posebno kod pacijenata sa uznapredovalim stadijumima HIV-a i/ili kod pacijenata na dugotrajnoj kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (eng. *combination anti-retroviral therapy, CART*). Pacijente treba uputiti da potraže savet lekara ukoliko osećaju neke od sledećih simptoma: bol i ukočenost u zglobovima ili poteškoće pri kretanju.

Sindrom imunske reaktivacije

Kod pacijenata inficiranih HIV-om, kod kojih postoji teška imunodeficijencija u vreme početka kombinovane antiretrovirusne terapije (eng. *combination anti-retroviral therapy, CART*), može se razviti inflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i izazvati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ove reakcije su po pravilu uočene u toku prvih nekoliko nedelja ili meseci posle započinjanja kombinovane antiretrovirusne terapije. Značajni primeri su retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizovane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija koju izaziva *Pneumocystis jiroveci* (ranije poznat kao *Pneumocystis carinii*). Treba proceniti svaki inflamatorni simptom i primeniti odgovarajuću terapiju kada je neophodno.

U uslovima imunske reaktivacije prijavljeni su i autoimunski poremećaji (kao npr. Gravesova bolest i autoimunski hepatitis); međutim, prijavljeno vreme do pojave je različito i ti događaji se mogu javiti više meseci nakon započinjanja lečenja.

Antacidi

Istovremena upotreba raltegravira sa antacidima koji sadrže aluminijum i magnezijum dovela je do smanjenja koncentracije raltegravira u plazmi. Istovremena upotreba raltegravira sa antacidima koji sadrže aluminijum i/ili magnezijum se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Rifampicin

Raltegravir treba uzimati oprezno kada se primenjuje istovremeno sa snažnim induktorima uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1 (npr. rifampicin). Rifampicin smanjuje koncentraciju raltegravira u plazmi, a njegov efekat na efikasnost raltegravira nije poznat. Međutim, ukoliko je istovremena primena sa rifampicinom neizbežna, može se razmotriti davanje dvostruke doze raltegravira kod odraslih. Nema podataka na osnovu kojih bi se mogle dati smernice za istovremenu primenu raltegravira sa rifampicinom kod pacijenata mlađih od 18 godina (videti odeljak 4.5).

Miopatija i rabdomioliza

Prijavljeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Lek ISENTRESS treba oprezno propisivati pacijentima sa istorijom miopatije i rabdomiolize ili onim pacijentima koji imaju bilo kakve predisponirajuće faktore za razvoj ovih bolesti, uključujući i uzimanje drugih lekova povezanih sa tim stanjima (videti odeljak 4.8).

Teške kožne reakcije i reakcije preosetljivosti

Teške, potencijalno životno ugrožavajuće i fatalne kožne reakcije prijavljene su kod pacijenata koji uzimaju raltegravir, u većini slučajeva istovremeno sa drugim lekovima čija je upotreba povezana sa tim reakcijama. One uključuju slučajeve *Stevens-Johnson*-ovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize. Prijavljene su takođe i reakcije preosetljivosti okarakterisane osipom, sistemskim simptomima i ponekad disfunkcijom organa, uključujući i insuficijenciju jetre. Odmah obustavite primenu raltegravira i drugih lekova na koje sumnjate ako se pojave znaci ili simptomi teških kožnih reakcija ili reakcija preosetljivosti (uključujući, ali ne i jedino, težak osip ili osip praćen povišenom telesnom temperaturom, opšta slabost, umor, bolovi u mišićima ili zglobovima, plikovi, oralne lezije, konjuktivitis, edem lica, hepatitis, eozinofilija, angioedem). Treba pratiti kliničku sliku uključujući aminotransferaze jetre i započeti odgovarajuću terapiju. Odlaganje obustave primene raltegravira ili drugih sumnjivih lekova nakon pojave teškog osipa može dovesti do reakcija opasnih po život.

Osip

Osip se javljao češće kod pacijenata koji su prethodno bili izloženi terapiji, a koji su primali raltegravir i darunavir, u poređenju sa pacijentima koji su primali raltegravir bez darunavira, ili darunavir bez raltegravira (videti odeljak 4.8).

Laktoza

ISENTRESS film tablete sadrže laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

In vitro studije pokazuju da raltegravir nije supstrat za enzime citohroma P450 (CYP) i ne inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A, ne inhibira UDP glukuronoziltransferaze (UGTs) 1A1 i 2B7, ne indukuje CYP3A4 i ne inhibira transport posredovan P-glikoproteinom. Na osnovu ovih podataka ne očekuje se da će raltegravir uticati na farmakokinetiku lekova koji predstavljaju supstrate za ove enzime ili P-glikoprotein.

Prema podacima iz *in vitro* i *in vivo* studija raltegravir se, uglavnom, eliminiše metaboličkim procesom glukuronidacije posredstvom UGT1A1.

Zabeležene su značajne inter- i intra- individualne razlike u farmakokinetici raltegravira.

Uticaj raltegravira na farmakokinetiku drugih lekova

U studijama u kojima su ispitivane interakcije, raltegravir nije pokazao klinički značajan efekat na farmakokinetiku etravirina, maraviroka, tenofovir dizoproksil-fumarata, hormonskih kontraceptiva, metadona, midazolama ili boceprevira.

U nekim studijama je istovremena upotreba raltegravira sa darunavirom dovela do umerenog smanjenja koncentracija darunavira u plazmi; mehanizam ovog efekta nije poznat. Međutim, uticaj raltegravira na plazma koncentracije darunavira ne čini se klinički značajnim.

Uticaj drugih lekova na farmakokinetiku raltegravira

S obzirom na to da se raltegravir metaboliše uglavnom preko UGT1A1, treba pažljivo upotrebljavati raltegravir sa snažnim induktorima UGT1A1 (npr. rifampicinom). Rifampicin smanjuje koncentracije raltegravira u plazmi, ali njegov uticaj na efikasnost raltegravira nije poznat. Međutim, ako je neizbežna istovremena upotreba sa rifampicinom, treba razmotriti upotrebu duple doze raltegravira kod odraslih. Ne postoje podaci na osnovu kojih se mogu dati smernice za istovremenu primenu raltegravira sa rifampicinom kod pacijenata mlađih od 18 godina (videti odeljak 4.4). Uticaj drugih snažnih induktora enzima koji učestvuju u metabolizmu lekova, kao što su fenitoin i fenobarbital, na UGT1A1 nije poznat. Slabiji induktori

enzima (npr. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoidi, kantarion, pioglitazon) mogu se koristiti sa preporučenim dozama raltegravira.

Posle istovremene primene raltegravira sa lekovima koji su poznati kao snažni inhibitori UGT1A1 (npr. atazanavir) mogu se povećati koncentracije raltegravira u plazmi. Manje snažni inhibitori UGT1A1 (npr. indinavir, sakvinavir), mogu takođe povećati koncentracije raltegravira u plazmi, ali u manjem stepenu u poređenju sa atazanavirom. Pored toga, tenofovir dizoproksil-fumarat može povećati koncentracije raltegravira u plazmi, ali mehanizam ovog efekta nije poznat (videti Tabelu 1). Klinička ispitivanja su pokazala da je veliki broj pacijenata koristio atazanavir i/ili tenofovir dizoproksil-fumarat i da oba leka povećavaju koncentracije raltegravira u plazmi u optimizovanom režimu davanja. Bezbednosni profil kod pacijenata koji su koristili atazanavir i/ili tenofovir dizoproksil-fumarat bio je sličan bezbednosnom profilu kod pacijenata koji nisu koristili ove lekove. Prema tome, nije potrebno prilagođavanje doze.

Istovremena upotreba raltegravira sa antacidima koji sadrže dvovalentne katjone metala može helacijom smanjiti resorpciju raltegravira i tako dovesti do smanjenja koncentracije raltegravira u plazmi. Uzimanje antacida koji sadrži aluminijum i magnezijum u roku od 6 sati nakon primene raltegravira značajno je smanjilo koncentraciju raltegravira u plazmi. Iz tog razloga se ne preporučuje istovremena upotreba raltegravira sa antacidima koji sadrže aluminijum i/ili magnezijum. Istovremena upotreba raltegravira sa antacidom koji sadrži kalcijum-karbonat smanjila je koncentraciju raltegravira u plazmi; međutim, ova interakcija se ne smatra klinički značajnom. Stoga pri istovremenoj primeni raltegravira i antacida koji sadrže kalcijum-karbonat nije potrebno prilagođavati dozu.

Istovremena upotreba raltegravira sa drugim lekovima koji povećavaju želudačni pH (npr. omeprazolom i famotidinom) može povećati stepen resorpcije raltegravira i dovesti do povećanja koncentracije raltegravira u plazmi (videti Tabelu 1). Bezbednosni profili u podgrupi pacijenata koji su u ispitivanjima faze III uzimali inhibitore protonске pumpe ili antagoniste H₂ receptora bili su uporedivi sa onima kod pacijenata koji nisu uzimali navedene antacide. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu kod primene inhibitora protonске pumpe ili antagonista H₂ receptora.

Sve studije interakcija su sprovedene kod odraslih pacijenata.

Tabela 1
Podaci o farmakokinetičkim interakcijama

Lekovi prema terapijskoj grupi	Interakcija (mehanizam, ako je poznat)	Preporuke za istovremenu primenu sa drugim lekovima
ANTIRETROVIRUSNI LEKOVI		
<i>Inhibitori proteaze (IP)</i>		
atazanavir / ritonavir (raltegravir 400 mg, dva puta dnevno)	raltegravir PIK ↑ 41% raltegravir C _{12h} ↑ 77% raltegravir C _{max} ↑ 24% (inhibicija UGT1A1)	Nije neophodno prilagođavanje doze raltegravira.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg, dva puta dnevno)	raltegravir PIK ↓ 24% raltegravir C _{12h} ↓ 55% raltegravir C _{max} ↓ 18% (indukcija UGT1A1)	Nije neophodno prilagođavanje doze raltegravira.
<i>Ne-nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg, pojedinačna doza)	raltegravir PIK ↓ 36% raltegravir C _{12h} ↓ 21% raltegravir C _{max} ↓ 36% (indukcija UGT1A1)	Nije neophodno prilagođavanje doze raltegravira.

etravirin (raltegravir 400 mg, dva puta dnevno)	raltegravir PIK ↓ 10% raltegravir C _{12h} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (indukcija UGT1A1) etravirin PIK ↑ 10% etravirin C _{12h} ↑ 17% etravirin C _{max} ↑ 4%	Nije neophodno prilagođavanje doze raltegravira ili etravirina.
<i>Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze</i>		
tenofovir dizoproksil-fumarat (raltegravir 400 mg, dva puta dnevno)	raltegravir PIK ↑ 49% raltegravir C _{12h} ↑ 3% raltegravir C _{max} ↑ 64% (mehanizam interakcije nije poznat) tenofovir PIK ↓ 10% tenofovir C _{24h} ↓ 13% tenofovir C _{max} ↓ 23%	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili tenofovir dizoproksil-fumarata.
<i>CCR5 inhibitori</i>		
maravirok (raltegravir 400 mg, dva puta dnevno)	raltegravir PIK ↓ 37% raltegravir C _{12h} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (mehanizam interakcije nije poznat) maravirok PIK ↓ 14% maravirok C _{12h} ↓ 10% maravirok C _{max} ↓ 21%	Nije neophodno prilagođavanje doze raltegravir ili maraviroka.
ANTIVIROTICI PROTIV HCV-a		
<i>Inhibitori NS3/4A proteaze (IP)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg, pojedinačna doza)	raltegravir PIK ↑ 4 % raltegravir C _{12h} ↓ 25 % raltegravir C _{max} ↑ 11 % (mehanizam interakcije nije poznat)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili boceprevira.
ANTIMIKROBNI LEKOVI		
<i>Antimikobakterijski</i>		
rifampicin (raltegravir 400 mg, pojedinačna doza)	raltegravir PIK ↓ 40% raltegravir C _{12h} ↓ 61% raltegravir C _{max} ↓ 38% (indukcija UGT1A1)	Rifampicin smanjuje nivoe raltegravira u plazmi. Ako je neizbežna istovremena upotreba sa rifampicinom, treba razmotriti upotrebu duple doze raltegravira (videti odeljak 4.4).
SEDATIVI		
midazolam (raltegravir 400 mg, dva puta dnevno)	midazolam PIK ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Nije neophodno prilagođavanje doze raltegravira ili midazolama. Ovi rezultati ukazuju da

		raltegravir nije induktor ni inhibitor CYP3A4, pa se ne predviđa da će raltegravir uticati na farmakokinetiku lekova koji su supstrati za CYP3A4.
ANTACIDI KOJI SADRŽE KATJONE METALA		
antacid sa aluminijum i magnezijum-hidroksidom (raltegravir 400 mg, dva puta dnevno)	<p>raltegravir PIK ↓ 49 % raltegravir C_{12h} ↓ 63 % raltegravir C_{max} ↓ 44 %</p> <p><u>2 sata pre raltegravira</u> raltegravir PIK ↓ 51 % raltegravir C_{12h} ↓ 56 % raltegravir C_{max} ↓ 51 %</p> <p><u>2 sata posle raltegravira</u> raltegravir PIK ↓ 30 % raltegravir C_{12h} ↓ 57 % raltegravir C_{max} ↓ 24 %</p> <p><u>6 sati pre raltegravira</u> raltegravir PIK ↓ 13 % raltegravir C_{12h} ↓ 50 % raltegravir C_{max} ↓ 10 %</p> <p><u>6 sati posle raltegravira</u> raltegravir PIK ↓ 11 % raltegravir C_{12h} ↓ 49 % raltegravir C_{max} ↓ 10 %</p> <p>(helacija katjona metala)</p>	Antacidi koji sadrže aluminijum i magnezijum smanjuju koncentraciju raltegravira u plazmi. Istovremena upotreba raltegravira sa antacidima koji sadrže aluminijum i/ili magnezijum se ne preporučuje.
antacid sa kalcijum-karbonatom (raltegravir 400 mg, dva puta dnevno)	<p>raltegravir PIK ↓ 55 % raltegravir C_{12h} ↓ 32 % raltegravir C_{max} ↓ 52 %</p> <p>(helacija katjona metala)</p>	Nije neophodno prilagođavanje doze raltegravira.
BLOKATORI H₂ RECEPTORA I INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
omeprazol (raltegravir 400 mg, dva puta dnevno)	<p>raltegravir PIK ↑ 37% raltegravir C_{12h} ↑ 24% raltegravir C_{max} ↑ 51%</p> <p>(povećana rastvorljivost)</p>	Nije neophodno prilagođavanje doze raltegravira.
famotidin (raltegravir 400 mg, dva puta dnevno)	<p>raltegravir PIK ↑ 44% raltegravir C_{12h} ↑ 6% raltegravir C_{max} ↑ 60%</p> <p>(povećana rastvorljivost)</p>	Nije neophodno prilagođavanje doze raltegravira.
HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
etinilestradiol norelgestromin (raltegravir 400 mg, dva puta dnevno)	<p>etinilestradiol PIK ↓ 2% etinilestradiol C_{max} ↑ 6% norelgestromin PIK ↑ 14% norelgestromin C_{max} ↑ 29%</p>	Nije potrebno prilagođavanje doze raltegravira ili hormonskih kontraceptiva (na bazi estrogena i/ili progesterona).

OPIOIDNI ANALGETICI		
metadon (raltegravir 400 mg, dva puta dnevno)	metadon PIK ↔ metadon C _{max} ↔	Nije neophodno prilagođavanje doze raltegravira ili metadona.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Umerena količina podataka o trudnicama (između 300 i 1000 ishoda trudnoće uz izloženost tokom prvog tromesečja) ne ukazuje na malformativnu ili feto/neonatalnu toksičnost raltegravira primenjenog u dozi od 400 mg dva puta dnevno. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Raltegravir u dozi od 400 mg dva puta dnevno sme da se uzima tokom trudnoće samo ako očekivana korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Registar trudnica koje su u trudnoći lečene antiretrovirusnim lekovima

Da bi se pratio ishod kod majke i fetusa kod pacijenata kojima je nenamerno davan raltegravir u toku trudnoće, osnovan je Registar trudnica koje su u trudnoći lečene antiretrovirusnim lekovima. Pozivaju se lekari da prijavljuju pacijente u ovaj registar.

Prema opštem pravilu, kada se donosi odluka da se antiretrovirusni lekovi koriste u terapiji HIV infekcije kod trudnica i posledičnog smanjenja rizika od vertikalnog prenosa virusa HIV na novorođenče, da bi se opisala bezbednost po fetus, treba uzeti u obzir podatke dobijene iz studija na životinjama, kao i kliničko iskustvo kod trudnica.

Dojenje

Nije poznato da li se raltegravir/metaboliti izlučuju u majčino mleko kod ljudi. Raspoloživi farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni ispitivanjima na životinjama pokazuju da se raltegravir/metaboliti izlučuju u mleko (za detaljnije informacije videti odeljak 5.3).

Ne može se isključiti rizik po novorođenče/odojče.

Raltegravir ne treba koristiti tokom dojenja. Uopšteno se ne preporučuje da majke inficirane HIV-om doje svoju decu kako bi se izbegla transmisija HIV-a.

Plodnost

Nije uočen uticaj na plodnost kod pacova muškog i ženskog pola koji su primali doze do 600 mg/kg/dan što predstavlja trostruko veću dozu od one koja je preporučena kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Kod nekih pacijenata zabeležena je pojava vrtoglavice tokom terapije raltegravirom. Vrtoglavica može uticati na sposobnost pacijenta da upravlja vozilom i rukuje mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U randomizovanim kliničkim ispitivanjima raltegravir u dozi od 400 mg dva puta dnevno je primenjivan u kombinaciji sa fiksnom ili optimizovanom osnovnom terapijom kod odraslih pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni (N=547) ili kod odraslih pacijenata koji su prethodno bili lečeni (N=462) u periodu do 96 nedelja. Dodatno, 531 odrasli pacijent, koji prethodno nije bio lečen, primao je raltegravir u dozi od 1200 mg jednom dnevno u kombinaciji sa emtricitabinom i tenofovirdizoproksilfumaratom u periodu do 96 nedelja. Videti odeljak 5.1

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije tokom lečenja bile su glavobolja, mučnina i bol u stomaku. Najčešće prijavljivane ozbiljne neželjene reakcije bile su sindrom imunske rekonstitucije i osip. U kliničkim ispitivanjima stope prekida terapije raltegravikom zbog neželjenih reakcija su bile 5% ili manje.

Nakon stavljanja raltegravira u promet, u dozi od 400 mg dva puta dnevno, bila je prijavljena rabdomioliza kao povremena ozbiljna neželjena reakcija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije, prema proceni istraživača uzročno povezane sa raltegravikom (samim ili u kombinaciji sa drugom antiretrovirusnom terapijom), kao i neželjene reakcije utvrđene nakon stavljanja leka u promet navedena su u tabeli prema klasi sistema organa. Učestalosti su definisane kao česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i nepoznate (ne mogu se proceniti iz dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije za raltegravir (sam ili u kombinaciji sa drugom antiretrovirusnom terapijom)
Infekcije i infestacije	Povremeno	genitalni herpes, folikulitis, gastroenteritis, herpes simpleks, infekcija herpes virusom, herpes zoster, influenza, apsces limfnih čvorova, <i>molluscum contagiosum</i> , nazofaringitis, infekcije gornjeg dela respiratornog trakta
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Povremeno	kožni papilomi
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Povremeno	anemija, sideropenijska anemija, bolni limfni čvorovi, limfadenopatija, neutropenija, trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno	sindrom imunske rekonstitucije, preosetljivost na lekove, preosetljivost
Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	smanjenje apetita
	Povremeno	kaheksija, dijabetes melitus, dislipidemija, hiperholesterolemija, hiperglikemija, hiperlipidemija, hiperfagija, povećanje apetita, polidipsija, poremećaj masnog tkiva
Psihijatrijski poremećaji	Često	neobičajeni snovi, insomnija, košmarni snovi, neobičajeno ponašanje, depresija
	Povremeno	mentalni poremećaj, pokušaj samoubistva, anksioznost, stanje konfuzije, depresivno stanje, teški

		oblik depresije, umerena insomnija, promene raspoloženja, napad panike, poremećaj sna, suicidalne ideacije, suicidalno ponašanje (naročito kod pacijenata sa psihijatrijskom bolešću u anamnezi)
Poremećaji nervnog sistema	Često	vrtočlavica, glavobolja, psihomotorna hiperaktivnost
	Povremeno	amnezija, sindrom karpalnog tunela, kognitivni poremećaj, poremećaj pažnje, posturalna vrtočlavica, disgeuzija, hipersomnija, hipoestezija, letargija, poremećaj pamćenja, migrena, periferna neuropatija, parestezija, somnolencija, tenziona glavobolja koju prati napetost, tremor, loš kvalitet sna
Poremećaji oka	Povremeno	poremećaj vida
Poremećaji uha i labirinta	Često	vertigo
	Povremeno	tinitus
Kardiološki poremećaji	Povremeno	palpitacije, sinusna bradikardija, ventrikularne ekstrasistole
Vaskularni poremećaji	Povremeno	naleti vrućine, hipertenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremeno	disfonija, epistaksa, nazalna kongestija
Gastrointestinalni poremećaji	Često	distenzija abdomena, bol u abdomenu, dijareja, flatulencija, mučnina, povraćanje, dispepsija
	Povremeno	gastritis, nelagodnost u abdomenu, bol u gornjem delu abdomena, osetljivost abdomena, anorektalna nelagodnost, konstipacija, suvoća usta, epigastrična nelagodnost, erozivni duodenitis, eruktacija, gastroezofagusna refluksna bolest, gingivitis, glositis, odinofagija, akutni pankreatitis, peptički ulkus, rektalno krvarenje
Hepatobilijarni poremećaji	Povremeno	hepatitis, hepatična steatoza, hepatitis izazvan alkoholom, insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	osip
	Povremeno	akne, alopecija, akneiformni dermatitis, suva koža, eritem, facijalna atrofija, hiperhidroza, lipoatrofija, stečena lipodistrofija, lipohipertrofija, noćno znojenje, prurigo, pruritus, generalizovani

		pruritus, makularni osip, makulopapularni osip, osip sa svrabom, kožne lezije, urtikarija, kseroderma, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, osip izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Povremeno	artralgija, artritis, bol u leđima, bol u slabinama, bol u mišićima i kostima, mialgija, bolovi u vratu, osteopenija, bol u ekstremitetu, tendonitis, rabdomioliza
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Povremeno	insuficijencija bubrega, nefritis, nefrolitijaza, nokturija, renalna cista, oštećenje funkcije bubrega, tubulointersticijalni nefritis
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Povremeno	erektilna disfunkcija, ginekomastija, simptomi menopauze
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	astenija, zamor, pireksija
	Povremeno	nelagodnost u grudima, drhtavica, edem lica, povećanje masnog tkiva, osećaj treperenja, malaksalost, povećanje submandibularne mase, periferni edemi, bol
Ispitivanja	Često	Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze, atipična limfocitoza, povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze, povećanje nivoa triglicerida u krvi, povećanje nivoa lipaze, povećanje vrednosti pankreasnih amilaza u krvi
	Povremeno	smanjenje apsolutnog broja neutrofila, povećanje vrednosti alkalne fosfataze, smanjene vrednosti albumina u krvi, povećanje vrednosti amilaze u krvi, povećanje vrednosti bilirubina u krvi, povećanje nivoa holesterola u krvi, povećanje vrednosti kreatinina u krvi, povećanje vrednosti glukoze u krvi, povećanje azota iz uree u krvi, povećanje vrednosti kreatin fosfokinaze, povećanje vrednosti glukoze natašte, pojava glukoze u urinu, povećanje nivoa lipoproteina visoke gustine, povećanje internacionalnog normalizovanog koeficijenta, povećanje nivoa lipoproteina niske gustine, smanjenje broja trombocita, pojava eritrocita u

		urinu, povećanje obima struka, povećanje telesne mase, smanjenje broja leukocita
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Povremeno	slučajno predoziranje

Opis odabranih neželjenih reakcija

Prijavljena je pojava kancera kod pacijenata koji su već prethodno lečeni kao i kod nelečenih pacijenata koji su započeli terapiju raltegravinom u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima. Vrste i stope pojedinih specifičnih vrsta kancera su bile u okviru očekivanih kod pacijenata koji su imali visok stepen imunodeficijencije. Rizik od pojave kancera u ovim studijama bio je sličan u grupama koje su primale raltegravir i u grupama koje su primale komparator.

Poremećaji stepena 2-4 u laboratorijskim nalazima kreatin kinaze zabeleženi su kod pacijenata koji su lečeni raltegravinom. Prijavljeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Lek ISENTRESS treba oprezno davati pacijentima sa istorijom miopatije ili rabdomiolize ili pacijentima koji imaju bilo kakve predisponirajuće faktore, uključujući i uzimanje drugih lekova čija je upotreba povezana sa tim stanjima (videti odeljak 4.4).

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, posebno kod pacijenata sa opšte poznatim faktorima rizika, u uznaredovalim stadijumima HIV infekcije ili kod pacijenata na dugotrajnoj kombinovanoj anti-retrovirusnoj terapiji (CART). Nije poznata učestalost ovih pojava (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata zaraženih virusom HIV-a sa teškom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja kombinovane antiretrovirusne terapije (CART) može da se razvije inflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Prijavljeni su i autoimunski poremećaji (kao npr. Gravesova bolest i autoimunski hepatitis); međutim, prijavljeno vreme do pojave je različito i ti se događaji mogu javiti više meseci nakon započinjanja lečenja (videti odeljak 4.4).

Zabeležen je najmanje jedan ozbiljan slučaj za svaku od sledećih kliničkih neželjenih dejstava: genitalni herpes, anemiju, sindrom imunske rekonstitucije, depresiju, mentalni poremećaj, pokušaj samoubistva, gastritis, hepatitis, insuficijencija bubrega, slučajno predoziranje.

U kliničkim ispitivanjima kod prethodno lečenih pacijenata osip je, bez obzira na uzrok, češće zapažen kod pacijenata čija je terapija uključivala raltegravir i darunavir nego kod onih koji su primali raltegravir bez darunavira ili darunavir bez raltegravira. Stope pojave osipa za koji je ispitivač smatrao da je povezan sa primenom leka bile su slične. Stope pojave osipa (bilo kojeg uzroka) prilagođene s obzirom na izloženost iznosile su 10,9 na 100 pacijent - godina kod pacijenata koji su primali lek ISENTRESS + darunavir, 4,2 na 100 pacijent - godina kod pacijenata koji su primali lek ISENTRESS bez darunavir i 3,8 na 100 pacijent – godina kod pacijenata koji su primali darunavir bez leka ISENTRESS; dok su za osip povezan sa lekom u te tri grupe stope iznosile 2,4; 1,1 odnosno 2,3 na 100 pacijent - godina. Osipi zabeleženi u kliničkim ispitivanjima bili su blagog do umerenog intenziteta i nisu doveli do prekida terapije (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa udruženom infekcijom (koinfekcijom) virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

U kliničkim ispitivanjima, 79 pacijenata sa koinfekcijom virusom hepatitisa B, 84 pacijenata sa koinfekcijom virusom hepatitisa C i 8 pacijenata sa koinfekcijom virusom hepatitisa B i C su lečeni raltegravinom u kombinaciji sa drugim lekovima za lečenje HIV-1. Bezbednosni profil raltegravira kod pacijenata sa koinfekcijom virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C bio je sličan kao kod pacijenata bez koinfekcije virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C, mada je odstupanje vrednosti AST i ALT od normalnih vrednosti u većoj meri izraženo u podgrupi pacijenata sa koinfekcijom hepatitisa B i/ili hepatitisa C.

Nakon 96 nedelja, kod pacijenata prethodno lečenih antiretrovirusnom terapijom, laboratorijske vrednosti izvan referentnog okvira gradusa 2 ili više koje predstavljaju pogoršanje gradusa u odnosu na početne

vrednosti AST, ALT ili ukupnog bilirubina javile su se kod 29%, 34% odnosno 13% koinficiranih pacijenata lečenih raltegravinom u poređenju sa 11%, 10% odnosno 9% svih drugih pacijenata lečenih raltegravinom. Nakon 240 nedelja, kod pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni, laboratorijske vrednosti izvan referentnog okvira gradusa 2 ili više koje predstavljaju pogoršanje gradusa u odnosu na početne vrednosti AST, ALT ili ukupnog bilirubina, javile su se kod 22%, 44% odnosno 17% koinficiranih pacijenata lečenih raltegravinom u poređenju sa 13%, 13% i 5% od ukupnog broja ostalih pacijenata lečenih raltegravinom.

Pedijatrijska populacija

Deca i adolescenti uzrasta od 2 do 18 godina

Raltegravir je proučavan kod 126 dece i adolescenata uzrasta od 2 do 18 godina inficiranih virusom HIV-1 koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju, u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima u studiji IMPAACT P1066 (videti odeljke 5.1 i 5.2). Od 126 pacijenata, 96 pacijenata je primilo preporučenu dozu raltegravira.

Kod tih 96 dece i adolescenata, učestalost, vrsta i težina neželjenih reakcija koje su povezane sa upotrebom leka tokom 48 nedelja primene leka su uporedive sa onim koje su zabeležene kod odraslih pacijenata.

Jedan pedijatrijski pacijent je imao neželjene reakcije koje su se javile u kliničkoj fazi ispitivanja leka, a koje su bile povezane sa upotrebom leka i to su psihomotorna aktivnost gradusa 3, neuobičajeno ponašanje i insomnija; jedan pacijent je imao težak alergijski osip povezan sa primenom leka gradusa 2.

Jedan pacijent je imao odstupanja laboratorijskih vrednosti koja su povezana sa primenom leka, AST gradusa 4 i ALT gradusa 3, koja su se smatrala ozbiljnim.

Odojčad i deca uzrasta od 4 nedelje do manje od 2 godine

Raltegravir je takođe ispitivan, u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima u studiji IMPAACT P1066, kod 26 odojčadi i dece uzrasta od 4 nedelje do manje od 2 godine inficirane virusom HIV-1 (videti odeljke 5.1 i 5.2).

Kod ovih 26 odojčadi i dece učestalost, vrsta i težina neželjenih reakcija povezanih sa primenom lekova tokom 48 nedelja bile su uporedive sa onima koje su zapažene kod odraslih.

Jedan pacijent je imao ozbiljan alergijski osip gradusa 3 povezan sa primenom leka, koji je doveo do prekida lečenja.

Novorođenčad izložena virusu HIV-1

Novorođenčad koja su mogla da učestvuju u ispitivanju IMPAACT P1110 (videti odeljak 5.2) trebalo je da imaju gestacijski period od najmanje 37 nedelja i telesnu masu od najmanje 2 kg. Šesnaest (16) novorođenčadi je primilo 2 doze leka ISENTRESS u prve 2 nedelje života, dok je 26 novorođenčadi primalo lek svakodnevno tokom 6 nedelja; sva novorođenčad bila su praćena 24 nedelje. Nije bilo kliničkih neželjenih događaja povezanih sa primenom leka, ali su zabeležena tri laboratorijska neželjena događaja povezana sa primenom leka (jedan slučaj prolazne neutropenije 4. stepena kod pacijenta koji je primao terapiju za prevenciju prenosa infekcije sa majke na dete (engl. *prevention of mother to child transmission*, PMTCT) koja sadrži zidovudin, i dva slučaja povećanih vrednosti bilirubina [jedan slučaj 1. stepena i jedan slučaj 2. stepena], koja se nisu smatrala ozbiljnim i nisu zahtevala specifičnu terapiju).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ne postoje specifične informacije za lečenje predoziranja raltegravinom.

U slučaju predoziranja, razumno je primeniti standardne suportivne mere, npr. uklanjanje neresorbovanog materijala iz gastrointestinalnog trakta, uključivanje kliničkog praćenja (uključujući i elektrokardiogram) i uvođenja suportivne terapije ukoliko je to potrebno. Treba uzeti u obzir da se raltegravir nalazi u kliničkoj upotrebi u obliku soli kalijuma. Nije poznato u kojoj meri se raltegravir može ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antivirusni lekovi za sistemsku upotrebu, ostali antivirusni lekovi

ATC šifra: J05AX08

Mehanizam dejstva

Raltegravir je inhibitor prenosa lanca integreze, aktivan protiv virusa humane imunodeficijencije (HIV-1). Raltegravir inhibira katalitičku aktivnost integreze, HIV-kodiranog enzima koji je neophodan za replikaciju virusa. Inhibicija integreze sprečava kovalentno ugrađivanje, ili integraciju, HIV genoma u genom ćelija domaćina. Genomi HIV-a koji se ne integrišu ne mogu da usmere proizvodnju novih infektivnih virusnih čestica, pa na taj način inhibicija integracije sprečava širenje virusne infekcije.

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Raltegravir je u koncentracijama od 31 ± 20 nM inhibirao 95% (IC_{95}) replikacije HIV-1 virusa (u odnosu na netretiranu kulturu ćelija inficiranih virusom) u kulturama humanih T-limfoidnih ćelija koje su inficirane ćelijskom linijom adaptirane HIV-1 soja H9IIIIB. Pored toga, raltegravir je inhibirao replikaciju virusa u kulturama mitogenom aktiviranih mononuklearnih ćelija periferne humane krvi, koje su inficirane različitim, primarnim kliničkim, izolatima virusa HIV-1, uključujući izolate 5 podtipova virusa koji nisu grupe B i izolate rezistentne na inhibitore reverzne transkriptaze i inhibitore proteaze. U testu koji ispituje pojedinačni ciklus infekcije, raltegravir je inhibirao infekciju izazvanu sa 23 HIV izolata koji predstavljaju 5 podtipova virusa koji ne pripadaju grupi B i 5 cirkulišućih rekombinantnih oblika, sa vrednostima IC_{50} od 5 do 12 nM.

Rezistencija

Većina virusa izolovanih kod pacijenata kod kojih raltegravir nije bio efikasan imala je visok stepen rezistencije na raltegravir koji je nastao kao rezultat pojave dve ili više mutacija na integriazi. Većina je imala karakterističnu mutaciju na aminokiselini 155 (N155 je promenjen u H), aminokiselini 148 (Q148 je promenjen u H, K ili R) ili aminokiselini 143 (Y143 je promenjen u H, C ili R), zajedno sa jednom ili više dodatnih mutacija integreze (npr. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Karakteristične mutacije su smanjile osetljivost virusa na raltegravir, koja se dodatno smanjuje ako su prisutne i druge mutacije. Faktori koji smanjuju izgled za razvoj rezistencija uključuju manje početno virusno opterećenje i upotrebu drugih aktivnih antiretrovirusnih lekova. Mutacije koje uzrokuju rezistenciju na raltegravir obično uzrokuju i rezistenciju na inhibitor prenosa lanca integreze, elvitegravir. Mutacije na aminokiselini 143 uzrokuju veću rezistenciju na raltegravir nego na elvitegravir, dok mutacija E92Q uzrokuje veću rezistenciju na elvitegravir nego na raltegravir. Virus koji nose mutaciju na aminokiselini

148, i jednu ili više drugih mutacija koje uzrokuju rezistenciju na raltegravir mogli bi da imaju i klinički značajnu rezistenciju na dolutegravir.

Kliničko iskustvo

Dokazi o efikasnosti raltegravira bazirali su se na analizama podataka dobijenih tokom 96 nedelja iz dve randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije (BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2, Protokoli 018 i 019) kod odraslih pacijenata inficiranih virusom HIV-1 koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju, kao i na analizi podataka dobijenih tokom 240 nedelja iz randomizovane, dvostruko slepe studije sa aktivnim komparatorom (STARTMRK, Protokol 021) kod odraslih pacijenata inficiranih virusom HIV-1 koji nisu prethodno lečeni antiretrovirusnom terapijom.

Efikasnost

Odrasli pacijenti koji su prethodno lečeni

BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2 (multicentrične, randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije) procenjivale su bezbednosti i antiretrovirusnu aktivnost raltegravira u dozi od 400 mg dva puta dnevno u odnosu na placebo u kombinaciji sa optimizovanom osnovnom terapijom (engl. *optimised background therapy*, OBT) kod pacijenata starosti 16 ili više godina koji su inficirani HIV-om, kod kojih je utvrđena rezistencija na najmanje 1 lek iz svake od 3 grupe antiretrovirusnih lekova (nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI), nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) i inhibitori proteaze (PI)). Pre randomizacije, ispitivači su odabrali OBT na osnovu terapije koju su pacijenti prethodno primali, kao i na osnovu početnih rezultata testova genotipske i fenotipske rezistencije virusa.

Demografske karakteristike pacijenata (pol, uzrast i rasa) i početne karakteristike pacijenata bile su uporedive između grupe koja je primala raltegravir u dozi od 400 mg dva puta dnevno i grupe koja je primala placebo. Pacijenti su prethodno lečeni sa 12 antiretrovirusnih lekova (medijana vrednosti) tokom medijane od 10 godina. Za OBT korišćena su 4 antiretrovirusna leka (medijana vrednosti).

Rezultati analiza u 48. nedelji i 96. nedelji

Dugotrajni ishodi (u 48. i 96. nedelji) za pacijente koji su primali raltegravir u preporučenoj dozi od 400 mg dva puta dnevno, iz objedinjenih BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2 studija prikazani su u Tabeli 2:

Tabela 2.
Ishodi efikasnosti u 48. i 96. nedelji

Objedinjeni podaci BENCHMRK 1 i 2	48 nedelja		96 nedelja	
	Raltegravir 400 mg dva puta dnevno + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg dva puta dnevno + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Procenat HIV-RNK < 400 kopija/mL (95% CI)				
Svi pacijenti [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Početne karakteristike [‡]				
HIV-RNK > 100000 kopija/mL	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100000 kopija/mL	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Broj CD4 ≤ 50 ćelija/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 i ≤ 200 ćelija/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 ćelija/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Rezultat osetljivosti (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 i više	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)

Procent HIV-RNK < 50 kopija/mL (95% CI)				
Svi pacijenti [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Početne karakteristike [‡]				
HIV-RNK > 100000 kopija/mL	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100000 kopija/mL	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Broj CD4 ≤ 50 ćelija/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 i ≤ 200 ćelija/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 ćelija/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Rezultat osetljivosti (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 i više	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Srednja vrednost promene broja CD4 ćelija (95% CI), ćelija/mm³				
Svi pacijenti [†]				
Početne karakteristike [‡]	109 (98,121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
HIV-RNK > 100000 kopija/mL				
≤ 100000 kopija/mL	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
Broj CD4 ≤ 50 ćelija/mm ³	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
> 50 i ≤ 200 ćelija/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 200 ćelija/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
Rezultat osetljivosti (GSS) [§]	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
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 i više	125 (105, 144)	76 (48,103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Prerani prekid = neuspeh terapije: odustajanje pacijenata od terapije prikazano je kao neuspeh terapije. Prikazan je procenat pacijenata kod kojih je bilo efekta sa 95% intervalom poverenja (CI).

[‡] Za analizu prema prognostičkim faktorima, virusološki neuspesi su preneseni za procenat < 400 i 50 kopija/mL. Za srednje vrednosti promene broja CD4 ćelija, kod virusološkog neuspeha preneseni su početni nalazi.

[§] Rezultat genotipske osetljivosti (engl. *Genotypic Sensitivity Score*, GSS) je definisan kao ukupna oralna antiretrovirusna terapija u optimizovanoj osnovnoj terapiji (OBT) na koju je virusni izolat pacijenta pokazao genotipsku osetljivost na osnovu testa genotipske rezistencije. Upotreba enfuvirtida u OBT, kod pacijenata koji nisu ranije primali enfuvirtid, računao se kao jedan aktivni lek u OBT. Slično tome, upotreba darunavira u OBT, kod pacijenata koji nisu ranije primali darunavir, računao se kao jedan aktivni lek u OBT.

Virusološki odgovor na raltegravir od HIV RNK < 50 kopija/mL (koristeći pristup prerani prekid = neuspeh terapije) postignut je kod 61,7% pacijenata u 16. nedelji, kod 62,1% pacijenata u 48. nedelji i kod 57,0% pacijenata u 96. nedelji. Kod nekih pacijenata došlo je do ponovnog porasta virusnog opterećenja između 16. i 96. nedelje. Faktori povezani sa neuspehom uključuju visoko početno virusno opterećenje i OBT koja nije uključivala barem jedan snažan aktivni lek.

Prelazak na terapiju raltegravinom

U studijama SWITCHMRK 1 i 2 (Protokoli 032 i 033) su ispitivani pacijenti inficirani HIV-om koji su primali supresivnu (na skriningu HIV RNK < 50 kopija/mL; stabilni režim > 3 meseca) terapiju lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg, 2 tablete dva puta dnevno uz najmanje 2 nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze i koji su randomizovani u odnosu 1:1 u grupu koja je nastavila terapiju lopinavir (+) ritonavir 2 tablete dva puta dnevno (n=174, odnosno n=178) ili u grupi u kojoj je lopinavir (+) ritonavir zamenjen raltegravinom od 400 mg dva puta dnevno (n=174 odnosno n=176). Pacijenti sa virusološkim neuspehom prethodnog lečenja nisu bili isključeni, a broj prethodnih antiretrovirusnih terapija nije bio ograničen.

Ove studije su obustavljene nakon primarne analize efikasnosti u 24. nedelji pošto nije pokazana neinferiornost raltegravira u odnosu na terapiju lopinavir (+) ritonavir. U obe studije, u 24. nedelji, supresija broja HIV RNK kopija na manje od 50 kopija/mL je održana u 84,4% pacijenata u grupi koja je primala raltegravir, u odnosu na 90,6% u grupi koja je primala lopinavir (+) ritonavir (prerani prekid = neuspeh terapije). Videti odeljak 4.4 za informacije o potrebi da se primeni raltegravir sa druga dva leka.

Odrasli pacijenti koji nisu prethodno lečeni

STARTMRK (multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa studija sa aktivnim komparatorom) je procenjivala bezbednost i antiretrovirusnu efikasnost raltegravira u dozi od 400 mg dva puta dnevno, u odnosu na efavirenz u dozi od 600 mg uveče pre spavanja, u kombinaciji sa emtricitabinom (+) tenofovir

dizoprosil-fumaratom, kod pacijenata inficiranih HIV-om sa HIV RNK > 5000 kopija/mL, koji nisu porethodno lečeni. Randomizacija je bila stratifikovana skriningom na osnovu koncentracije virusne HIV RNK (≤ 50000 kopija/mL; > 50000 kopija/mL) i na osnovu hepatitis B ili C statusa (pozitivan ili negativan).

Demografske karakteristike pacijenata (pol, uzrast i rasa) i početne karakteristike bile su uporedive između grupe koja je primala raltegravir u dozi od 400 mg dva puta dnevno i grupe koja je primala efavirenz u dozi od 600 mg uveče pre spavanja.

Rezultati 48-nedeljne i 240-nedeljne analize

Uzimajući u obzir primarni parametar praćenja efikasnosti, udeo pacijenata koji su postigli koncentraciju virusne HIV RNK < 50 kopija/mL u 48. nedelji je bio 241/280 (86,1%) u grupi koja je primala raltegravir i 230/281 (81,9%) u grupi koja je primala efavirenz. Razlika u odgovoru na terapiju (raltegravir-efavirenz) bila je 4,2% uz odgovarajući 95% CI (-1,9; 10,3) ukazujući na to da raltegravir nije inferioran u odnosu na efavirenz (p-vrednost za neinferiornost < 0,001). U 240. nedelji, razlika u odgovoru na terapiju (raltegravir - efavirenz) bila je 9,5%, uz odgovarajući 95% CI (1,7; 17,3). Ishodi u 48. i 240. nedelji za pacijente koji su primali raltegravir u preporučenoj dozi od 400 mg dva puta dnevno iz STARTMRK studije prikazani su u Tabeli 3.

Tabela 3
Ishodi efikasnosti u 48. i 240. nedelji

STARTMRK studija	48 nedelja		240 nedelja	
	Raltegravir 400 mg dva puta dnevno (N = 281)	Efavirenz 600 mg uveče pred spavanje (N = 282)	Raltegravir 400 mg dva puta dnevno (N = 281)	Efavirenz 600 mg uveče pred spavanje (N= 282)
Procenat HIV RNK < 50 kopija/mL (95% CI)				
Svi pacijenti [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Početne karakteristike [‡]				
HIV RNK > 100000 kopija/mL	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100000 kopija/mL	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Broj CD4 ≤ 50 ćelija/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 i ≤ 200 ćelija/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 ćelija/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Podtip virusa grupe B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Podtipovi virusa osim grupe B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Srednja vrednost promene broja CD4 ćelija (95% CI), ćelija/mm³				
Svi pacijenti [‡]	189 (174,204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Početne karakteristike [‡]				
HIV RNK > 100000 kopija/mL	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100000 kopija/mL	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Broj CD4 ≤ 50 ćelija/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 i ≤ 200 ćelija/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 ćelija/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Podtip virusa grupe B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Podtipovi virusa osim grupe B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Prerani prekid = neuspeh terapije: odustajanje pacijenata od terapije prikazano je kao neuspeh terapije. Prikazan je procenat pacijenata kod kojih je bilo efekta sa 95% intervalom poverenja (CI).

[‡] Za analizu prema prognostičkim faktorima, virusološki neuspesi su preneseni za procenat < 50 i 400 kopija/mL. Za srednje vrednosti promena broja CD4 ćelija, kod virusološkog neuspeha preneseni su početni nalazi.

Napomena: Analiza je izvršena na osnovu svih dostupnih podataka.

Raltegravir i efavirenz su primenjeni sa emtricitabinom (+) tenofovir dizoprosil-fumaratom.

Pedijatrijska populacija

Deca i adolescenti uzrasta od 2 do 18 godina

U studiji IMPAACT P1066 koja je otvorena, multicentrična studija faze I/II, za procenu farmakokinetičkog profila, bezbednost, podnošljivosti i efikasnost raltegravira kod dece inficirane virusom HIV-a. Studija je uključivala 126 prethodno lečene dece i adolescenata uzrasta od 2 do 18 godina. Pacijenti su stratifikovani prema uzrastu, s tim da su se u studiju prvo uključivali adolescenti, a zatim postepeno deca mlađeg uzrasta. Pacijenti su primali ili u obliku tablete od 400 mg (pacijenti uzrasta od 6 do 18 godina) ili u obliku tablete za žvakanje (pacijenti uzrasta od 2 do manje od 12 godina). Raltegravir je primenjivan sa optimizovanom osnovnom terapijom.

Početno utvrđivanje doza je uključivalo opsežnu farmakokinetičku procenu. Izbor doze je bio zasnovan na postizanju slične izloženosti raltegraviru u plazmi i najmanjoj koncentraciji leka u plazmi kao kod odraslih i na prihvatljivoj kratkoročnoj bezbednosti. Nakon odabira doze, dodatni pacijenti su uključeni zbog procene dugoročne bezbednosti, podnošljivosti i efikasnosti. Od 126 pacijenata, 96 je primilo preporučenu dozu raltegravira (videti odeljak 4.2).

Tabela 4

Početne karakteristike i ishodi efikasnosti u 24. i 48. nedelji iz studije IMPAACT P1066 (uzrast od 2 do 18 godina)

Parametar	Populacija koja je primila konačnu dozu	
	N=96	
Demografski podaci		
Uzrast (godine), medijana [opseg]	13 [2 – 18]	
Muški pol	49%	
Rasa		
Pripadnici bele rase	34%	
Pripadnici crne rase	59%	
Početne karakteristike		
HIV-1 RNK u plazmi (log ₁₀ kopija/mL), medijana [opseg]	4,3 [2,7 – 6]	
Broj CD4 ćelija (ćelija/mm ³), medijana [opseg]	481 [0 – 2361]	
Procenat CD4 ćelija , medijana [opseg]	23,3% [0 – 44]	
HIV-1 RNK >100000 kopija/mL	8%	
CDC HIV kategorije B ili C	59%	
Prethodna upotreba antiretrovirusne terapije prema klasi		
NNRTI	78%	
IP	83%	
Odgovor	24. nedelja	48. nedelja
Postignuto smanjenje HIV RNK za ≥ 1 log ₁₀ od početne vrednosti ili < 400 kopija/mL	72%	79%
Postignuto HIV RNK <50 kopija/mL	54%	57%
Srednja vrednost porasta broja CD4 ćelija (%) u odnosu na početne vrednosti	119 ćelija/mm ³ (3,8%)	156 ćelija/mm ³ (4,6%)

Odojčad i mala deca uzrasta od 4 nedelje do manje od 2 godine

U studiju IMPAACT P1066 takođe su bila uključena odojčad i mala deca uzrasta od 4 nedelje do manje od 2 godine inficirana virusom HIV-a, koja su prethodno uzimala antiretrovirusnu terapiju ili kao profilaksu za sprečavanje prenosa sa majke na dete i/ili u sklopu kombinovane antiretrovirusne terapije za lečenje infekcije izazvane HIV virusom. Raltegravir se primenjivao u obliku granula za oralnu suspenziju, nezavisno od hrane, u kombinaciji sa optimizovanom osnovnom terapijom koja je kod dve trećine pacijenata uključivala lopinavir plus ritonavir.

Tabela 5**Počtetne karakteristike i ishodi efikasnosti u 24. i 48. nedelji iz studije IMPAACT P1066 (uzrast od 4 nedelje do manje od 2 godine)**

Parametar	N=26	
Demografski podaci		
Uzrast (nedelje), medijana [opseg]	28 [4 – 100]	
Muški pol	65%	
Rasa		
Pripadnici bele rase	8%	
Pripadnici crne rase	85%	
Počtetne karakteristike		
HIV-1 RNK u plazmi (\log_{10} kopija/mL), medijana [opseg]	5,7 [3,1 – 7]	
Broj CD4 ćelija (ćelija/mm^3), medijana [opseg]	1400 [131 – 3648]	
Procenat CD4 ćelija, medijana [opseg]	18,6% [3,3 – 39,3]	
HIV-1 RNK > 100000 kopija/mL	69%	
CDC HIV kategorije B ili C	23%	
Prethodna upotreba antiretrovirusne terapije prema klasi		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
IP	19%	
Odgovor	24. nedelja	48. nedelja
Postignuto smanjenje HIV RNK za $\geq 1 \log_{10}$ od početne vrednosti ili < 400 kopija/mL	91%	85%
Postignuto HIV RNK < 50 kopija/mL	43%	53%
Srednja vrednost porasta broja CD4 ćelija (%) u odnosu na početne vrednosti	500 ćelija/ mm^3 (7,5%)	492 ćelija/ mm^3 (7,8%)
Virusološki neuspeh	24. nedelja	48. nedelja
Pacijenti koji nisu ostvarili odgovor	0	0
Pacijenti kod kojih je ponovno poraslo virusno opterećenje	0	4
Broj pacijenata sa dostupnim genotipom*	0	2

*Jedan pacijent je imao mutaciju na poziciji 155.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Kako je pokazano kod zdravih ispitanika kojima je data jedna oralna doza raltegravira natašte, lek se brzo resorbuje, i dostiže t_{\max} od približno 3 sata nakon primene doze. PIK i C_{\max} raltegravira povećavaju se proporcionalno primenjenoj dozi u rasponu doza od 100 do 1600 mg. C_{12h} raltegravira povećava se proporcionalno dozi u rasponu doza od 100 do 800 mg, dok je u rasponu doza od 100 do 1600 mg taj porast nešto manji od dozno proporcionalnog. Dozna proporcionalnost nije utvrđena kod pacijenata.

Posle doziranja dva puta dnevno, farmakokinetičko stanje dinamičke ravnoteže se brzo dostiže, i to u toku prva dva dana doziranja. Kumulacija u PIK i C_{\max} je mala ili je nema, a postoje dokazi o blagoj kumulaciji u C_{12h} . Nije utvrđena apsolutna bioraspodivnost raltegravira.

Raltegravir može da se uzima sa ili bez hrane. U pivotalnim studijama bezbednosti i efikasnosti kod pacijenata inficiranih virusom HIV-a raltegravir je primenjivan nezavisno od uzimanja hrane. Upotreba više doza raltegravira nakon uzimanja obroka sa umerenim sadržajem masti nije uticala na vrednosti PIK raltegravira u klinički značajnoj meri, a povećanje je iznosilo 13% u poređenju sa uzimanjem leka natašte. C_{12h} raltegravira bila je za 66% veća, a C_{\max} za 5% veća kada je raltegravir dat nakon uzimanja obroka sa umerenim sadržajem masti u poređenju sa uzimanjem leka natašte. Upotreba raltegravira nakon uzimanja obroka sa visokim sadržajem masti dovela je do povećanja PIK i C_{\max} za približno 2 puta i do povećanja C_{12h}

za 4,1 puta. Upotreba raltegravira nakon uzimanja obroka sa malim sadržajem masti dovela je do smanjenja PIK i C_{max} za 46%, odnosno 52%; C_{12h} se nije bitno promenila. Izgleda da hrana povećava farmakokinetičku varijabilnost u odnosu na uzimanje leka natašte.

Sumirano, uočena je značajna varijabilnost u farmakokinetici raltegravira. Za C_{12h} uočenu u studijama BENCHMRK 1 i 2 koeficijent varijacije (CV) za interindividualnu varijabilnost bio je 212%, dok je CV za interindividualnu varijabilnost bio 122%. Uzroci varijabilnosti mogu uključivati razlike u istovremenoj primeni sa hranom i drugim lekovima.

Distribucija

Raltegravir se veže oko 83% za proteine humane plazme u rasponu koncentracija od 2 do 10 mikroM. Raltegravir lako prolazi kroz placentu kod pacova, ali ne prodire u značajnoj meri u mozak.

U dve studije kod pacijenata inficiranih virusom HIV-1 koji su uzimali raltegravir 400 mg dva puta dnevno, raltegravir je brzo detektovan u cerebrospinalnoj tečnosti. U prvoj studiji (n=18), medijana koncentracije u cerebrospinalnoj tečnosti bila je 5,8% (u opsegu od 1 do 53,5%) od odgovarajuće koncentracije u plazmi. U drugoj studiji (n=16) medijana koncentracije u cerebrospinalnoj tečnosti bila je 3% (u opsegu od 1 do 61%) od odgovarajuće koncentracije u plazmi. Ove vrednosti su u proseku 3 do 6 puta manje u odnosu na vrednost slobodne frakcije raltegravira u plazmi.

Biotransformacija i ekskrecija

Prividno poluvreme eliminacije raltegravira je oko 9 sati, sa kraćim poluvremenom α -faze (~1 sat) koja čini veći deo PIK-a. Posle davanja oralne doze radioobebeženog raltegravira približno 51% doze se izlučilo fecesom, a oko 32% urinom. U fecesu je bio prisutan samo raltegravir, čiji je veći deo verovatno nastao usled hidrolize raltegravir-glukuronida koji je izlučen u žuči, što je primećeno u pretkliničkim ispitivanjima. U urinu su detektovana dva jedinjenja i to raltegravir i raltegravir-glukuronid, koja čine oko 9%, odnosno 23% primenjene doze. Glavno jedinjenje u cirkulaciji bio je raltegravir koji predstavlja oko 70% ukupne radioaktivnosti; preostali deo radioaktivnosti u plazmi činio je raltegravir-glukuronid. Ispitivanja u kojima su se koristili hemijski inhibitori selektivni za izoforme i UDP-glukuronoziltransferaze (UGT) koje izražava cDNK, su pokazala da je UGT1A1 glavni enzim odgovoran za formiranje raltegravir-glukuronida. Zbog toga, ovi podaci ukazuju na to da je glavni mehanizam klirensa raltegravira kod ljudi glukuronidacija posredovana enzimom UGT1A1.

Polimorfizam UGT1A1

Poređenje 30 ispitanika koji su imali *28/*28 genotip sa 27 ispitanika sa genotipom divljeg tipa, pokazalo je da je odnos geometrijske srednje vrednosti (90% CI) PIK-a bio 1,41 (0,96; 2,09), a odnos geometrijske srednje vrednosti za C_{12h} bio 1,91 (1,43; 2,55). Ne smatra se da je potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata koji imaju smanjenu aktivnost UGT1A1 kao posledicu genetskog polimorfizma.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Na osnovu studije poređenja farmaceutskih oblika leka kod zdravih odraslih ispitanika, utvrđeno je da tableta za žvakanje i granule za oralnu suspenziju imaju veću bioraspoloživost u poređenju sa tabletom od 400 mg nakon oralne primene. U ovoj studiji, upotreba tablete za žvakanje sa obrokom koji ima visok sadržaj masti, dovela je do prosečnog smanjenja PIK-a od 6%, smanjenja C_{max} od 62% i povećanja C_{12h} od 188% u poređenju sa primenom natašte. Upotreba tablete za žvakanje sa obrokom koji ima visok sadržaj masti nije uticala na farmakokinetiku raltegravira u klinički značajnom stepenu i tablete za žvakanje mogu da se uzimaju sa ili bez hrane. Nije ispitivan efekat hrane na lek u obliku granula za oralnu suspenziju.

U tabeli 6 prikazani su farmakokinetički parametri kod primene 400 mg tableta, tableta za žvakanje i granula za oralnu suspenziju, prema telesnoj masi.

Tabela 6: Farmakokinetički parametri raltegravira u studiji IMPAACT P1066 nakon primene doza navedenih u odeljku 4.2 (isključujući novorođenčad)

Telesna masa	Farmaceutski oblik	Doza	N*	Geometrijska srednja vrednost (%CV [†]) PIK _{0-12h} (mikroM·h)	Geometrijska srednja vrednost (%CV [†]) C _{12h} (nM)
≥ 25 kg	film tableta	400 mg dva puta dnevno	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥ 25 kg	tableta za žvakanje	doziranje na osnovu telesne mase, videti tabelu za doziranje tableta za žvakanje	9	22,1 (36%)	113 (80%)
od 11 do manje od 25 kg	tableta za žvakanje	doziranje na osnovu telesne mase, videti tabelu za doziranje tableta za žvakanje	13	18,6 (68%)	82 (123%)
od 3 do manje od 20 kg	oralna suspenzija	doziranje na osnovu telesne mase, videti tablu za doziranje granula za oralnu suspenziju	19	24,5 (43%)	113 (69%)

*Broj pacijenata sa intenzivnim farmakokinetičkim (PK) rezultatima pri konačnoj preporučenoj dozi.

† Geometrijski koeficijent varijacije.

Stariji pacijenti

Životna dob nije imala klinički značajan efekat na farmakokinetiku raltegravira kod zdravih ispitanika i pacijenata sa infekcijom HIV virusa u ispitivanom starosnom opsegu (od 19 do 84 godine, sa nekoliko pojedinaca starijih od 65 godina).

Pol, rasa i indeks telesne mase

Nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici leka s obzirom na pol, rasu i indeks telesne mase (engl. *body mass index*, BMI) kod odraslih.

Oštećenje funkcije bubrega

Renalni klirens nepromenjenog leka predstavlja manje značajan put eliminacije. Kod odraslih, nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici leka između pacijenata koji imaju tešku bubrežnu insuficijenciju i zdravih pacijenata (videti odeljak 4.2). S obzirom na to da nije poznato u kojoj meri se raltegravir može ukloniti dijalizom, treba izbegavati doziranje leka pre dijalize.

Oštećenje funkcije jetre

Primarni put eliminacije raltegravira je glukuronidacija u jetri. Kod odraslih nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici leka između pacijenata sa umerenom hepatičnom insuficijencijom i zdravih ispitanika. Efekat teškog oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku raltegravira nije ispitan (videti odeljke 4.2 i 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinička ispitivanja toksičnosti, uključujući konvencionalne studije bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, razvojne toksičnosti i juvenilne toksičnosti, sprovedena su na miševima, pacovima, psima i kunićima. Efekti pri nivoima izloženosti koji su bili dovoljno veći od kliničkih nivoa izloženosti ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Mutagenost

Nisu dobijeni dokazi o mutagenosti ili genotoksičnosti u *in vitro* testovima mutageneze na mikroorganizmima (*Ames*-ov test), *in vitro* testovima alkalne elucije radi utvrđivanje cepanja DNK kao ni u *in vitro* i *in vivo* ispitivanju aberacija na hromozomima.

Karcinogenost

Ispitivanje karcinogenosti raltegravira na miševima nije pokazalo da lek poseduje karcinogeni potencijal. Pri najvećoj dozi, koja je iznosila 400 mg/kg/dan kod ženki i 250 mg/kg/dan kod mužjaka, sistemska izloženost bila je slična onoj prilikom primene kliničke doze od 400 mg dva puta dnevno. Kod pacova je uočena pojava tumora (karcinom skvamoznih ćelija) nosa/nazofarinksa prilikom primene leka u dozi od 300 i 600 mg/kg/dan kod ženki i 300 mg/kg/dan kod mužjaka. Ove neoplazme su mogle nastati zbog lokalnog nakupljanja i/ili aspiracije leka na mukozu nosa/nazofarinksa tokom oralne primene putem sonde i posledične hronične iritacije i inflamacije; ovaj nalaz najverovatnije ima ograničen značaj za nameravanu kliničku upotrebu. Kod primene najviše doze pri kojoj se ne uočavaju štetni efekti (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL), sistemska izloženost leku je bila slična onoj koja se postiže prilikom primene kliničke doze od 400 mg dva puta dnevno. Standardne studije genotoksičnosti za procenu mutagenosti i klastogenosti bile su negativne.

Razvojna toksičnost

Raltegravir nije bio teratogen u studijama razvojne toksičnosti kod pacova i kunića. Uočen je blagi porast incidence povećanog broja rebara, različito od normalnog razvojnog procesa, kod fetusa pacova kada je izloženost majke bila približno 4,4 puta veća od izloženosti kod ljudi pri primeni preporučene doze za ljude, na osnovu vrednosti PIK_{0-24h} . Nisu uočeni efekti na razvoj prilikom izloženosti koja je bila 3,4 puta veća od izloženosti kod ljudi pri primeni preporučene doze za ljude. Slični nalazi nisu uočeni kod kunića.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

- Celuloza, mikrokristalna
- Laktoza, monohidrat
- Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni
- Hipromeloza 2208
- Poloksamer 407
- Natrijum-stearilfumarat
- Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete

- Poli(vinilalkohol), parcijalno hidrolizovan
- Titan-dioksid (E171)
- Makrogol 3350
- Talk
- Gvožđe (III) -oksid, crveni (E172)
- Gvožđe (III) -oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

30 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je polietilenska bočica visoke gustine (HDPE) sa polipropilenskim zatvaračem koji deca ne mogu otvoriti.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa 60 film tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.
Omladinskih brigada 90a/1400
Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:
515-01-00285-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.01.2009.
Datum poslednje obnove dozvole: 20.10.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2020.