

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ISENTRESS 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg raltegravira (u obliku kalijeve soli).

Pomoćn(e) supstanc(e) sa poznatim djelovanjem

Jedna tableta sadrži 26,06 mg laktoze (u obliku monohidrata).

Za popis svih pomoćnih supstanci vidi dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ružičasta, ovalna tableta s oznakom "227" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ISENTRESS je indiciran u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) (vidi dijelove 4.2, 4.4, 5.1 i 5.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti ljekar koji ima iskustva u liječenju HIV infekcije.

Doziranje

ISENTRESS se mora primjenjivati u kombinaciji s drugim aktivnim antiretrovirusnim lijekovima (engl. *active anti-retroviral therapies, ARTs*) (vidi dijelove 4.4 i 5.1).

Odrasli

Preporučena doza je 400 mg (jedna tableta) dvaput na dan.

Pedijatrijska populacija

Preporučena doza za pedijatrijske bolesnike čija je tjelesna težina najmanje 25 kg je 400 mg (jedna tableta) dvaput na dan.

Starije osobe

Saznanja o primjeni raltegravira kod starijih osoba su ograničena (vidi dio 5.2). Stoga je potreban oprez prilikom primjene lijeka ISENTRESS u ovoj grupi bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati dozu lijeka (vidi dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nije utvrđena sigurnost i efikasnost raltegravira kod bolesnika sa teškim poremećajem funkcije jetre. Stoga je potreban oprez prilikom primjene lijeka ISENTRESS kod bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije jetre (vidi dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Oralna primjena.

ISENTRESS 400 mg tablete se mogu primjenjivati s hranom ili bez nje.

Tablete se ne smiju žvakati, drobiti niti lomiti zbog očekivanih promjena u farmakokinetičkom profilu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu koja je navedena u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Općenito

Bolesnike treba upozoriti da sadašnje antiretrovirusno liječenje ne može izliječiti HIV te da nije dokazano kako ono sprečava rizik od prenošenja zaraze HIV-om spolnim kontaktom ili kontaktom sa zaraženom krvlju.

Raltegravir ima relativno nisku genetsku barijeru za rezistenciju. Stoga se raltegravir mora primjenjivati s druga dva aktivna antiretrovirusna lijeka kad god je moguće, kako bi se mogućnost izostanka terapijskog odgovora i razvoj rezistencije sveli na najmanju moguću mjeru (vidi dio 5.1).

U liječenju bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, podaci iz kliničkih ispitivanja o primjeni raltegravira ograničeni su na njegovu primjenu u kombinaciji s dva nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) (emtricitabin i tenofovir dizoproksil fumarat).

Depresija

Prijavljena je depresija, uključujući suicidalne ideje i ponašanja, naročito kod bolesnika sa depresijom ili psihijatrijskom bolešću u anamnezi. Potreban je oprez kod bolesnika sa depresijom ili psihijatrijskom bolešću u anamnezi.

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i efikasnost raltegravira kod bolesnika sa postojećom teškom bolešću jetre nije utvrđena. Stoga je potreban oprez prilikom primjene raltegravira kod bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije jetre (vidi dijelove 4.2 i 5.2).

Kod bolesnika s već oštećenom funkcijom jetre, uključujući hronični hepatitis, učestaliji su poremećaji funkcije jetre za vrijeme kombinovanog antiretrovirusnog liječenja, pa ih treba nadzirati u skladu s uobičajenom praksom. Pojave li se kod ovih bolesnika znakovi pogoršanja bolesti jetre mora se razmotriti privremeni ili potpuni prekid liječenja.

Bolesnici sa hroničnim hepatitisom B ili C koji primaju kombinovano antiretrovirusno liječenje izloženi su povećanom riziku za razvoj ozbiljnih neželjenih reakcija vezanih uz jetru, s mogućim smrtnim ishodom.

Osteonekroza

Iako se pretpostavlja da uzrok može biti više faktora (uključujući uzimanje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, jaku imunosupresiju, povećani indeks tjelesne mase), osteonekroza je bila prijavljena posebno kod bolesnika s uznapredovalom bolešću HIV-a i/ili kod bolesnika na dugotrajnom liječenju kombinovanom antiretrovirusnom terapijom (engl. *combination anti-retroviral therapy*, CART). Bolesnike treba upozoriti da potraže ljekarsku pomoć ukoliko osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili ako imaju poteškoća u kretanju.

Imunološki reaktivacijski sindrom

Kod bolesnika zaraženih HIV-om s izraženim imunološkim deficitom prilikom uvođenja kombinovane antiretrovirusne terapije mogu se pojaviti upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, što može uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve su se reakcije obično javljale u prvih nekoliko sedmica ili mjeseci nakon uvođenja kombinovanog antiretrovirusnog liječenja. Odgovarajući primjeri su upala rožnjače izazvana citomegalovirusom, opće

i/ili lokalizirane infekcije mikobakterijama i upala pluća uzrokovana *Pneumocystis jiroveci* (bivši naziv *Pneumocystis carinii*). Svaki od upalnih simptoma treba procijeniti i po potrebi uvesti odgovarajuće liječenje.

U uslovima imunološke reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao npr. Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, prijavljeno vrijeme do pojave je različito i ti događaji se mogu javiti više mjeseci nakon uvođenja liječenja.

Antacidi

Istovremena primjena raltegravira sa antacidima koji sadrže aluminij i magnezij je rezultirala sniženim koncentracijama raltegravira u plazmi. Istovremena primjena raltegravira sa antacidima koji sadrže aluminij i/ili magnezij se ne preporučuje (vidi dio 4.5).

Rifampicin

Potreban je oprez kod istovremene primjene raltegravira i snažnih induktora uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1 (npr. rifampicina). Rifampicin smanjuje koncentraciju raltegravira u plazmi; uticaj na efikasnost raltegravira je nepoznat. Ako je istovremena primjena s rifampicinom neizbježna, može se razmotriti udvostručenje doze raltegravira kod odraslih. Nema podataka na temelju kojih bi se mogle dati smjernice za istovremenu primjenu raltegravira sa rifampicinom kod bolesnika mlađih od 18 godina (vidi dio 4.5).

Miopatija i rabdomioliza

Bili su prijavljeni slučajevi miopatije i rabdomiolize. Lijek treba primijeniti s oprezom kod bolesnika koji su u anamnezi imali miopatiju ili rabdomiolizu ili predisponirajuće faktore uključujući uzimanje drugih lijekova čija je primjena povezana s ovim stanjima (vidi dio 4.8).

Teške kožne reakcije i reakcije preosjetljivosti

Teške kožne reakcije koje mogu ugroziti život ili koje mogu imati smrtni ishod su prijavljene kod bolesnika koji su uzimali raltegravir, u većini slučajeva istovremeno sa drugim lijekovima čija je primjena povezana s tim reakcijama. One uključuju slučajeve Stevens-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize. Prijavljene su također i reakcije preosjetljivosti obilježene osipom, sistemskim simptomima i ponekad disfunkcijom pojedinih organa, uključujući i zatajenje jetre. Odmah obustavite primjenu raltegravira i drugih suspektih lijekova ako se pojave znakovi ili simptomi teških kožnih reakcija ili reakcija preosjetljivosti (uključujući, ali ne ograničavajući se na teški osip ili osip praćen povišenom tjelesnom temperaturom, opću malaksalost, umor, bolove u mišićima ili zglobovima, mješurice, oralne lezije, konjunktivitis, edem lica, hepatitis, eozinofiliju, angioedem). Treba pratiti klinički status uključujući jetrene aminotransferaze, te započeti odgovarajuću terapiju. Oklijevanje s obustavom primjene raltegravira ili drugih suspektih lijekova nakon pojave teškog osipa može dovesti do reakcija opasnih po život.

Osip

Osip se češće javljao kod bolesnika koji su u sklopu prethodnog liječenja primali raltegravir i darunavir u poređenju s bolesnicima koji su primali raltegravir bez darunavira ili darunavir bez raltegravira (vidi dio 4.8).

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro istraživanja pokazala su da raltegravir nije supstrat enzima citohroma P450 (CYP), ne inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A, ne inhibira UDP glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1 i 2B7, ne inducira CYP3A4 i ne inhibira transport posredovan P-glikoproteinom. Na osnovu ovih podataka, ne očekuje se da će raltegravir uticati na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati ovih enzima ili P-glikoproteina.

Istraživanja *in vitro* i *in vivo* pokazuju da se raltegravir iz tijela izlučuje uglavnom glukuronidacijom posredovanom enzimom UGT1A1.

Zapažena je značajna interindividualna i intraindividualna varijabilnost u farmakokinetici raltegravira između ispitanika.

Efekat raltegravira na farmakokinetiku drugih lijekova

U ispitivanjima interakcija lijekova raltegravir nije klinički značajno uticao na farmakokinetiku etravirina, maraviroka, tenofovir dizoproksil fumarata, hormonskih kontraceptiva, metadona, midazolama ili boceprevira.

U nekim ispitivanjima istovremena primjena raltegravira i darunavira je dovela do blagog smanjenja koncentracije darunavira u plazmi; mehanizam tog efekta nije poznat. Međutim, čini se da efekat raltegravira na koncentracije darunavira u plazmi nije klinički značajan.

Efekat drugih lijekova na farmakokinetiku raltegravira

Raltegravir se uglavnom metabolizira putem UGT1A1, pa je stoga potreban oprez kod istovremene primjene raltegravira i snažnih induktora UGT1A1 (npr. rifampicina). Rifampicin smanjuje koncentraciju raltegravira u plazmi; uticaj na efikasnost raltegravira je nepoznat. Ako je istovremena primjena s rifampicinom neizbježna, može se razmotriti udvostručenje doze raltegravira kod odraslih. Nema podataka na temelju kojih bi se mogle dati smjernice za istovremenu primjenu raltegravira sa rifampicinom kod bolesnika mlađih od 18 godina (vidi dio 4.4). Uticaj drugih snažnih enzima induktora koji učestvuju u metabolizmu lijeka, kao što su fenitoin i fenobarbital, na UGT1A1 nije poznat. Manje snažni induktori (npr. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoid, gospina trava, pioglitazon) mogu se primjenjivati s preporučenom dozom raltegravira.

Istovremena primjena raltegravira s lijekovima za koje se zna da snažno inhibiraju UGT1A1 (npr. atazanavir) može povećati koncentraciju raltegravira u plazmi. Manje snažni inhibitori UGT1A1 (npr. indinavir, sakvinavir) također mogu povećati koncentraciju raltegravira u plazmi, ali manje nego atazanavir. Osim toga, tenofovir dizoproksil fumarat može povećati koncentraciju raltegravira u plazmi, međutim mehanizam ovog efekta nije poznat (vidi tabelu 1). U kliničkim je ispitivanjima veliki dio bolesnika u optimiziranom osnovnom liječenju primao atazanavir i/ili tenofovir dizoproksil fumarat, a oni povećavaju koncentraciju raltegravira u plazmi. Sigurnost primjene kod bolesnika koji su primali atazanavir i/ili tenofovir dizoproksil fumarat bila je uglavnom slična onoj kod bolesnika koji nisu primali ove lijekove. Zbog toga nije potrebno prilagođavati dozu.

Istovremena primjena raltegravira sa antacidima koji sadrže dvovalentne katjone metala može stvaranjem helata smanjiti apsorpciju raltegravira i tako dovesti do sniženja koncentracije raltegravira u plazmi. Uzimanje antacida koji sadrži aluminij i magnezij u roku 6 sati nakon primjene raltegravira je značajno snizilo koncentraciju raltegravira u plazmi. Iz toga razloga se istovremena primjena raltegravira sa antacidima koji sadrže aluminij i/ili magnezij ne preporučuje. Istovremena primjena raltegravira sa antacidom koji sadrži kalcijev karbonat je snizila koncentraciju raltegravira u plazmi; međutim, ta interakcija se ne smatra klinički značajnom. Zbog toga, pri istovremenoj primjeni raltegravira i antacida koji sadrže kalcijev karbonat nije potrebno prilagođavati dozu.

Istovremena primjena raltegravira sa drugim lijekovima koji povećavaju želučani pH (npr. omeprazol i famotidin) može povećati stopu apsorpcije raltegravira i dovesti do povećanja koncentracije raltegravira u plazmi (vidi Tabelu 1). Sigurnosni profili u podgrupi bolesnika koji su u ispitivanjima faze III uzimali inhibitore protonske pumpe ili antagoniste H₂-receptora bili su uporedivi sa onima kod bolesnika koji nisu uzimali navedene antacide. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu kod primjene inhibitora protonske pumpe ili antagonista H₂-receptora.

Sva ispitivanja interakcija su provedena kod odraslih osoba.

Tabela 1
Farmakokinetičke interakcije

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija (mehanizam, ako je poznat)	Preporuke u vezi sa istovremenom primjenom
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI		
<i>Inhibitori proteaze (IP)</i>		
atazanavir /ritonavir (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C _{12hr} ↑ 77 % raltegravir C _{max} ↑ 24 % (inhibicija UGT1A1)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
tipranavir /ritonavir (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C _{12hr} ↓ 55 % raltegravir C _{max} ↓ 18 % (indukcija UGT1A1)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
<i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg jednokratna doza)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C _{12hr} ↓ 21 % raltegravir C _{max} ↓ 36 % (indukcija UGT1A1)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
etravirin (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C _{12hr} ↓ 34 % raltegravir C _{max} ↓ 11 % (indukcija UGT1A1) etravirin AUC ↑ 10 % etravirin C _{12hr} ↑ 17 % etravirin C _{max} ↑ 4 %	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili etravirina.
<i>Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze</i>		
tenofovir dizoproksil fumarat (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 49 % raltegravir C _{12hr} ↑ 3 % raltegravir C _{max} ↑ 64 % (mehanizam interakcije nije poznat) tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C _{24hr} ↓ 13 % tenofovir C _{max} ↓ 23 %	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili tenofovir dizoproksilfumarata.
<i>Inhibitori CCR5</i>		
maravirok (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C _{12hr} ↓ 28 % raltegravir C _{max} ↓ 33 % (mehanizam interakcije nije poznat) maravirok AUC ↓ 14 % maravirok C _{12hr} ↓ 10 % maravirok C _{max} ↓ 21 %	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili maraviroka.
ANTIVIROTICI PROTIV HCV-a		
<i>Inhibitori NS3/4A proteaze (IP)</i>		
boceprevir	raltegravir AUC ↑ 4 %	Nije potrebno prilagođavati

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija (mehanizam, ako je poznat)	Preporuke u vezi sa istovremenom primjenom
(raltegravir jednokratna doza od 400 mg)	raltegravir C_{12h} ↓ 25 % raltegravir C_{max} ↑ 11 % (mehanizam interakcije je nepoznat)	dozu raltegravira ili boceprevira.
ANTIMIKROBNI LIJEKOVI		
<i>Antimikobakterijski lijekovi</i>		
rifampicin (raltegravir 400 mg jednokratna doza)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C_{12hr} ↓ 61 % raltegravir C_{max} ↓ 38 % (indukcija UGT1A1)	Rifampicin snižava koncentraciju raltegravira u plazmi. Ako je istovremena primjena s rifampicinom neizbježna, treba razmotriti udvostručenje doze raltegravira (vidi dio 4.4).
SEDATIVI		
midazolam (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C_{max} ↑ 3 %	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili midazolama. Ovi rezultati pokazuju da raltegravir ne inducira niti inhibira CYP3A4 stoga se ne očekuje da će uticati na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati CYP3A4.
ANTACIDI KOJI SADRŽE KATJONE METALA		
antacid sa aluminijevim i magnezijevim hidroksidom (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C_{12h} ↓ 63 % raltegravir C_{max} ↓ 44 % <u>2 sata prije raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C_{12h} ↓ 56 % raltegravir C_{max} ↓ 51 % <u>2 sata nakon raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C_{12h} ↓ 57 % raltegravir C_{max} ↓ 24 % <u>6 sati prije raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C_{12h} ↓ 50 % raltegravir C_{max} ↓ 10 % <u>6 sati nakon raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C_{12h} ↓ 49 % raltegravir C_{max} ↓ 10 % (stvaranje helata katjona metala)	Antacidi koji sadrže aluminij i magnezij snižavaju koncentraciju raltegravira u plazmi. Istovremena primjena raltegravira sa antacidima koji sadrže aluminij i/ili magnezij se ne preporučuje.
antacid sa kalcijevim karbonatom (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C_{12h} ↓ 32 % raltegravir C_{max} ↓ 52 %	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija (mehanizam, ako je poznat)	Preporuke u vezi sa istovremenom primjenom
	(stvaranje helata katjona metala)	
Drugi KATJONI METALA		
soli željeza	Očekivano: Raltegravir AUC ↓ (stvaranje helata katjona metala)	Kada se soli željeza daju istovremeno sa raltegravinom, očekuje se da će sniziti njegovu koncentraciju u plazmi; uzimanje soli željeza najmanje dva sata nakon primjene raltegravira može ograničiti ovaj efekat.
BLOKATORI H₂ RECEPTORA I INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
omeprazol (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C _{12 hr} ↑ 24 % raltegravir C _{max} ↑ 51 % (povećana rastvorljivost)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
famotidin (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C _{12 hr} ↑ 6 % raltegravir C _{max} ↑ 60 % (povećana rastvorljivost)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
HORMONSKA KONTRACEPCIJSKA SREDSTVA		
Etinil estradiol Norelgestromin (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	Etinil estradiol AUC ↓ 2 % Etinil estradiol C _{max} ↑ 6 % Norelgestromin AUC ↑ 14 % Norelgestromin C _{max} ↑ 29 %	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili hormonskog kontracepcijskog sredstva (koji sadrži estrogen i/ili progesteron).
OPIJATNI ANALGETICI		
metadon (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili metadona

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Velika količina podataka o trudnicama koje su bile izložene raltegraviru u dozi od 400 mg dva puta dnevno tokom prvog tromjesečja (više od 1000 prospektivnih ishoda trudnoće) ne ukazuje na malformativnu toksičnost. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidi dio 5.3). Umjerena količina podataka o trudnicama koje su bile izložene raltegraviru u dozi od 400 mg dva puta dnevno tokom drugog i/ili trećeg tromjesečja (između 300 i 1000 prospektivnih ishoda trudnoće) ne ukazuje na povećan rizik od feto/neonatalne toksičnosti.

Raltegravir u dozi od 400 mg dva puta dnevno se može primjenjivati tokom trudnoće ako je to klinički potrebno.

Registar trudnica koje su primile antiretrovirusno liječenje

Registar trudnica koje su primile antiretrovirusno liječenje uspostavljen je zbog praćenja ishoda za majku-fetus kod trudnica koje su nepažnjom uzele raltegravir. Pozivaju se ljekari da takve bolesnice prijave u registar.

Općenito je pravilo, kada se odlučuje o primjeni antiretrovirusnih lijekova za liječenje HIV infekcije kod trudnica, kako bi se smanjio rizik od vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenče, da se moraju uzeti u obzir podaci iz istraživanja na životinjama kao i kliničko iskustvo primjene kod trudnica kako bi se mogla odrediti sigurnost za fetus.

Dojenje

Raltegravir/metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko kod ljudi u količini koja će vjerovatno imati uticaja na novorođenčad/dojenčad koja doje. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci prikupljeni kod životinja su pokazali izlučivanje raltegravira/metabolita u mlijeko (za detaljnije informacije vidi dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Preporučuje se da žene koje žive sa HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prenos HIV-a.

Plodnost

Nisu opaženi efekti na plodnost mužjaka ni ženki štakora pri dozama do 600 mg/kg/dan, kojima je postignuta 3 puta veća izloženost od izloženosti preporučene doze za ljude.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Kod nekih bolesnika koji su primali raltegravir je bila prijavljena vrtoglavica. Vrtoglavica može uticati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama (vidi dio 4.8).

4.8 Neželjeni efekti

Sažetak podataka o sigurnosti primjene lijeka

U randomiziranim kliničkim ispitivanjima raltegravir u dozi od 400 mg dvaput na dan se primjenjivao u kombinaciji sa fiksnim ili optimiziranim osnovnim režimom liječenja do 96. sedmice kod odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni (N=547) i kod odraslih bolesnika koji su prethodno bili liječeni (N=462). Osim toga, 531 odrasli bolesnik koji nije bio prethodno liječen je do 96. sedmice primao raltegravir u dozi od 1200 mg jedanput na dan u kombinaciji s emtricitabinom i tenofovir dizoproksil fumaratom. Vidi dio 5.1.

Najčešće prijavljeni neželjeni efekti tokom liječenja su bili glavobolja, mučnina i bol u abdomenu. Najčešće prijavljeni ozbiljni neželjeni efekti su bili imunološki rekonstitucijski sindrom i osip. U kliničkim ispitivanjima stope prekida liječenja raltegravinom zbog neželjenih efekata su iznosile 5% ili manje.

Manje često prijavljen ozbiljan neželjeni efekat nakon stavljanja u promet raltegravira u dozi od 400 mg dvaput na dan je bila rabdomioliza.

Tabelarni prikaz neželjenih efekata

Neželjeni efekti iz kliničkih ispitivanja za koje su istraživači smatrali da su povezani s primjenom raltegravira (samog ili u kombinaciji s drugim ART), kao i neželjeni efekti utvrđeni nakon stavljanja lijeka u promet, navedeni su prema klasifikaciji organskih sistema. Učestalost neželjenih efekata opisana je izrazima česti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje česti ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz raspoloživih podataka).

Klasifikacija prema organskim sistemima	Učestalost	Neželjeni efekti Raltegravir (sam ili u kombinaciji sa drugim ART)
Infekcije i infestacije	manje česti	genitalni herpes, folikulitis, gastroenteritis, herpes simplex, infekcija virusom herpesa, herpes zoster, influenza, apsces limfnih čvorova, moluska kontagioza, nazofaringitis, infekcije gornjih disajnih puteva

Klasifikacija prema organskim sistemima	Učestalost	Neželjeni efekti Raltegravir (sam ili u kombinaciji sa drugim ART)
Dobročudne, zloćudne i nespecifične neoplazme (uključujući ciste i polipe)	manje česti	kožni papilomi
Poremećaji krvi i limfnog sistema	manje česti	anemija, sideropenična anemija, bol u limfnom čvoru, limfadenopatija, neutropenija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sistema	manje česti	imunorekonstitucijski sindrom, preosjetljivost na lijekove, preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	česti	smanjen apetit
	manje česti	kaheksija, diabetes melitus, dislipidemija, hiperholesterolemija, hiperglikemija, hiperlipidemija, hiperfagija, pojačan apetit, polidipsija, poremećaj masnog tkiva
Psihijatrijski poremećaji	česti	abnormalni snovi, nesanica, noćne more, neuobičajeno ponašanje, depresija
	manje česti	mentalni poremećaj, pokušaj samoubistva, anksioznost, stanje konfuzije, depresivno raspoloženje, teški oblik depresije, umjerena nesanica, promjena raspoloženja, napad panike, poremećaj spavanja, suicidalno razmišljanje, suicidalno ponašanje (posebno kod bolesnika s psihijatrijskom bolešću u anamnezi)
Poremećaji nervnog sistema	česti	vertoglavica, glavobolja, psihomotorna hiperaktivnost
	manje česti	amnezija, sindrom karpalnog kanala, kognitivni poremećaj, poremećaj pažnje, posturalna vertoglavica, disgeuzija, povećana potreba za spavanjem, hipoestezija, letargija, poremećaj pamćenja, migrena, periferna neuropatija, parestezija, somnolencija, tenzijska glavobolja, tremor, loš kvalitet sna
Poremećaji oka	manje česti	oštećenje vida
Poremećaji uha i labirinta	česti	vertigo
	manje česti	tinitus
Srčani poremećaji	manje česti	palpitacije, sinusna bradikardija, ventrikularne ekstrasistole
Vaskularni poremećaji	manje česti	navale vrućine, hipertenzija
Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i medijastinuma	manje česti	disfonija, epistaksa, nazalna kongestija
Poremećaji probavnog sistema	česti	distenzija abdomena, bol u abdomenu, dijareja, nadutost, mučnina, povraćanje, dispepsija
	manje česti	gastritis, nelagoda u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, osjetljivost abdomena, nelagoda u anorektalnom području, konstipacija, suhoća usta, nelagoda u epigastriju, erozivni duodenitis, eruktacija, gastroezofagealni refluks, gingivitis, glositis, odinofagija, akutni pankreatitis, peptički ulkus, krvarenje iz rektuma
Poremećaji jetre i žuči	manje česti	hepatitis, steatoza jetre, alkoholni hepatitis, zatajenje jetre

Klasifikacija prema organskim sistemima	Učestalost	Neželjeni efekti Raltegravir (sam ili u kombinaciji sa drugim ART)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	česti manje česti	osip akne, alopecija, akneiformni dermatitis, suha koža, eritem, gubitak potkožnog masnog tkiva s lica, hiperhidroza, lipoatrofija, stečena lipodistrofija, lipohipertrofija, znojenje noću, prurigo, pruritis, generalizirani pruritus, makularni osip, makulopapularni osip, osip sa osjećajem svraba, kožne lezije, urtikarija, kseroderma, Stevens-Johnsonov sindrom, osip izazvan lijekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	manje česti	artralgija, artritis, bol u leđima, bol u slabinama, bol u kostima i mišićima, mijalgija, bol u vratu, osteopenija, bol u ekstremitetima, tendonitis, rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	manje česti	zatajenje bubrega, nefritis, nefrolitijaza, nikturija, bubrežna cista, oštećenje funkcije bubrega, tubulointersticijski nefritis
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	manje česti	erektilna disfunkcija, ginekomastija, simptomi menopauze
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	česti manje česti	astenija, umor, pireksija nelagoda u prsima, zimica, edem lica, nakupljanje masnog tkiva, osjećaj nervoze, malaksalost, submandibularna nakupina, periferni edem, bol
Pretrage	česti manje česti	povećane vrijednosti alanin aminotransferaze, atipični limfociti, povećane vrijednosti aspartat aminotransferaze, povećane vrijednosti triglicerida u krvi, povećane vrijednosti lipaze, povećane vrijednosti pankreasne amilaze u krvi smanjen ukupni broj neutrofila, povećane vrijednosti alkalne fosfataze, snižene vrijednosti albumina u krvi, povećane vrijednosti amilaze u krvi, povećane vrijednosti bilirubina u krvi, povećane vrijednosti holesterola u krvi, povećane vrijednosti kreatinina u krvi, povećane vrijednosti glukoze u krvi, povećane vrijednosti ureje u krvi, povećane vrijednosti kreatin fosfokinaze, povećane vrijednosti glukoze natašte, glukoza u urinu, povećane vrijednosti lipoproteina visoke gustoće, povećan internacionalni normalizovani omjer (INR), povećane vrijednosti lipoproteina niske gustoće, smanjen broj trombocita, eritrociti u urinu, povećan obim struka, porast tjelesne težine, smanjen broj leukocita
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	manje česti	slučajno predoziranje

Opis odabranih neželjenih reakcija

Kod bolesnika koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju i kod bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni a koji su započeli liječenje kombinacijom raltegravira i drugih antiretrovirusnih lijekova su bili prijavljeni slučajevi karcinoma. Vrste i učestalost pojedinih karcinoma bili su u okviru očekivanih za ovu populaciju s izraženom imunodeficijencijom. U tim su ispitivanjima grupe koje su primale raltegravir i grupe koje su primale komparatore imale sličan rizik od razvoja karcinoma.

Kod bolesnika koji su primali raltegravir zapažene su abnormalnosti u laboratorijskim nalazima kreatin kinaze 2. do 4. stepena. Bili su prijavljeni slučajevi miopatije i rabdomiolize. Lijek treba primijeniti s oprezom kod bolesnika koji su u anamnezi imali miopatiju ili rabdomiolizu ili kod onih koji imaju

predisponirajuće faktore, uključujući uzimanje drugih lijekova čija je primjena povezana s ovim stanjima (vidi dio 4.4).

Bili su prijavljeni i slučajevi osteonekroze, posebno kod bolesnika koji su bili izloženi općeprihvaćenim rizičnim faktorima za razvoj osteonekroze, kod bolesnika s uznapredovalom bolešću HIV-a i kod bolesnika koji su dugo bili na terapiji kombinovanim antiretrovirusnim lijekovima. Učestalost nije poznata (vidi dio 4.4).

Kod bolesnika zaraženih virusom HIV-a sa teškom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja kombinovane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao npr. Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, prijavljeno vrijeme do pojave je različito i ti događaji se mogu javiti više mjeseci nakon uvođenja liječenja (vidi dio 4.4).

Zabilježen je najmanje jedan ozbiljan slučaj za svaku od sljedećih kliničkih neželjenih reakcija: genitalni herpes, anemija, imunološki rekonstitucijski sindrom, depresija, mentalni poremećaj, pokušaj suicida, gastritis, hepatitis, zatajenje bubrega, slučajno predoziranje.

U kliničkim ispitivanjima kod prethodno liječenih bolesnika osip je, bez obzira na uzrok, češće zapažen kod bolesnika čija je terapija uključivala raltegravir i darunavir nego kod onih koji su primali raltegravir bez darunavira ili darunavir bez raltegravira. Stope osipa za koje je ispitivač procijenio da su povezane sa primjenom lijeka su bile slične. Stope osipa (bilo kojeg uzroka) prilagođene s obzirom na izloženost su iznosile 10,9; 4,2 odnosno 3,8 na 100 bolesnik-godina; dok su za osip povezan s lijekom stope iznosile 2,4; 1,1 odnosno 2,3 na 100 bolesnik-godina. Osipi opaženi u kliničkim ispitivanjima su bili blagog do umjerenog intenziteta i nisu doveli do prekida terapije (vidi dio 4.4).

Bolesnici koji su istovremeno zaraženi virusom hepatitisa B i/ili C

U kliničkim ispitivanjima je učestvovalo 79 bolesnika koji su istovremeno zaraženi virusom hepatitisa B, 84 bolesnika koja su istovremeno zaražena virusom hepatitisa C i 8 bolesnika koji su istovremeno zaraženi virusom hepatitisa B i C koji su liječeni raltegravirom u kombinaciji sa drugim lijekovima za HIV-1. Općenito je sigurnost primjene raltegravira bila slična kod bolesnika koji su imali koinfekciju virusom hepatitisa B i/ili virusom hepatitisa C i kod bolesnika koji nisu imali koinfekciju virusom hepatitisa B i/ili virusom hepatitisa C, premda su procenti promijenjenih vrijednosti AST i ALT bili nešto veći u podgrupi sa koinfekcijom virusom hepatitisa B i/ili virusom hepatitisa C.

Nakon 96 sedmica su kod bolesnika koji su prethodno bili liječeni zabilježeni promijenjeni laboratorijski nalazi 2. ili većeg stepena, koji predstavljaju pogoršanje u odnosu prema početnim vrijednostima AST-a, ALT-a ili ukupnog bilirubina kod 29%, 34% i 13% bolesnika s koinfekcijom koji su dobijali raltegravir prema 11%, 10% i 9% svih ostalih bolesnika koji su dobijali raltegravir. Nakon 240 sedmica su kod bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni zabilježeni promijenjeni laboratorijski nalazi 2. ili većeg stepena, koji predstavljaju pogoršanje stepena u odnosu na početne vrijednosti AST-a, ALT-a ili ukupnog bilirubina kod 22%, 44% i 17% bolesnika s koinfekcijom koji su dobijali raltegravir prema 13%, 13% i 5% svih ostalih bolesnika koji su dobijali raltegravir.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti u dobi od 2 do 18 godina

Raltegravir je u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lijekovima u ispitivanju IMPAACT P1066, ispitan kod 126 djece i adolescenata u dobi od 2 do 18 godina inficiranih virusom HIV-1 koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju (vidi dijelove 5.1 i 5.2). Od 126 bolesnika, 96 ih je primalo preporučenu dozu raltegravira.

Kod tih 96 djece i adolescenata učestalost, vrsta i težina neželjenih efekata povezanih s lijekom tokom 48 sedmica su bile uporedive sa onim opaženim kod odraslih.

Jedan bolesnik je imao s lijekom povezane kliničke neželjene reakcije: psihomotornu hiperaktivnost, neuobičajeno ponašanje i insomniju 3. stepena; jedan bolesnik je imao ozbiljan alergijski osip 2. stepena povezan s lijekom.

Kod jednog bolesnika su zabilježena odstupanja laboratorijskih vrijednosti povezanih s primjenom lijeka, AST-a 4. stepena i ALT-a 3. stepena, koja su se smatrala ozbiljnim.

Dojenčad i mala djeca u dobi od 4 sedmice do manje od 2 godine

Raltegravir je ispitan u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lijekovima u ispitivanju IMPAACT P1066 kod 26 dojenčadi i male djece u dobi od 4 sedmice do manje od 2 godine koji su inficirani virusom HIV-1 (vidi dijelove 5.1 i 5.2).

Učestalost, vrsta i težina neželjenih efekata povezanih sa primjenom lijeka tokom 48 sedmica kod ovih 26 dojenčadi i male djece su bili usporedivi sa onima koji su zapaženi kod odraslih.

Jedan bolesnik je imao ozbiljan alergijski osip 3. stepena povezan sa primjenom lijeka koji je doveo do prekida liječenja.

Novorođenčad izložena virusu HIV-1

Novorođenčad koja su mogla učestvovati u ispitivanju IMPAACT P1110 (vidi dio 5.2) su trebala imati gestacijsku dob od najmanje 37 sedmica i tjelesnu težinu od najmanje 2 kg. Šesnaest (16) novorođenčadi je primilo 2 doze lijeka ISENTRESS u prve 2 sedmice života, dok je 26 novorođenčadi primalo lijek svakodnevno tokom 6 sedmica; sva novorođenčad su bila praćena 24 sedmice. Nije bilo kliničkih neželjenih događaja povezanih sa primjenom lijeka, ali su zabilježena tri laboratorijska neželjena događaja povezana s primjenom lijeka (jedan slučaj prolazne neutropenije 4. stepena kod ispitanika koji je primao terapiju za prevenciju prenosa infekcije sa majke na dijete [engl. *prevention of mother to child transmission*, PMTCT] koja je sadržavala zidovudin, i dva slučaja povećanih vrijednosti bilirubina [jedan slučaj 1. stepena i jedan slučaj 2. stepena], koja se nisu smatrala ozbiljnim i nisu zahtijevala specifičnu terapiju).

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba.
Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nema posebnih podataka o liječenju predoziranja raltegravirom.

U slučaju predoziranja treba primijeniti uobičajne suportivne (pomoćne) mjere, npr. uklanjanje neapsorbovanog lijeka iz probavnog trakta, praćenje bolesnikovog kliničkog stanja (uključujući i EKG) i, ako je potrebno, započeti suportivno liječenje. Treba imati na umu da se u kliničkom liječenju primjenjuje raltegravir u obliku kalijeve soli. Nije poznato u kojoj je mjeri moguće ukloniti raltegravir dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za liječenje sistemskih virusnih infekcija, inhibitori integreze, ATC klasifikacija: J05AJ01

Mehanizam djelovanja

Raltegravir je inhibitor prenosa integraze djelotvoran protiv virusa humane imunodeficijencije (HIV-1). Raltegravir inhibira katalitičko djelovanje integraze, enzima kojeg kodira HIV, a koji je potreban za njegovu replikaciju. Inhibicija integraze sprečava kovalentno umetanje ili integraciju genoma HIV-a u genom ćelije domaćina. Genomi HIV-a koji se ne uspiju integrirati ne mogu upravljati nastankom novih infektivnih čestica virusa, tako da inhibicija integracije zapravo sprečava širenje virusne infekcije.

Antivirusno djelovanje *in vitro*

U humanim T-limfoidnim ćelijskim kulturama inficiranim ćelijskim linijama prilagođenog virusa HIV-1 soj H9IIIB, raltegravir je u koncentracijama od 31 ± 20 nM doveo do 95%-tne inhibicije (IC_{95}) replikacije HIV-1 virusa (prema netretiranoj kulturi također zaraženoj virusom). Osim toga, raltegravir je inhibirao replikaciju virusa u kulturama mononuklearnih ćelija iz humane periferne krvi aktiviranih mitogenima i inficiranih različitim primarnim kliničkim izolatima HIV-a 1, uključujući izolate 5 ne-B podtipova virusa i izolate otporne na inhibitore reverzne transkriptaze i inhibitore proteaze. U ispitivanju jednociklične infekcije, raltegravir je inhibirao infekciju 23 izolata HIV-a koji su predstavljali 5 ne-B podtipova i 5 cirkulirajućih rekombinantnih oblika s IC_{50} vrijednostima u rasponu od 5 do 12 nM.

Rezistencija

Većina virusa izoliranih kod bolesnika koji nisu odgovarali na liječenje raltegravinom imala je visoku rezistenciju na raltegravir zbog dvije ili više mutacija u integrazi. Većina mutacija bila je na aminokiselini 155 (N155 se mijenja u H), aminokiselini 148 (Q148 se mijenja u H, K ili R) ili aminokiselini 143 (Y143 se mijenja u H, C ili R), uz jednu ili više dodatnih mutacija integraze (npr. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Ove mutacije smanjuju osjetljivost virusa na raltegravir, a druge mutacije dodatno smanjuju osjetljivost na raltegravir. Faktori koji smanjuju vjerovatnoću za razvoj rezistencije uključuju manje početno virusno opterećenje i primjenu drugih antiretrovirusnih lijekova. Mutacije koje uzrokuju rezistenciju na raltegravir obično uzrokuju i rezistenciju na inhibitor prenosa lanca integraze, 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 nosi mutaciju na aminokiselini 148, te jednu ili više mutacija koje uzrokuju rezistenciju na raltegravir bi mogli imati i klinički značajnu rezistenciju na dolutegravir.

Klinička iskustva

Dokaz o efikasnosti raltegravira se zasnivao na analizama podataka nakon 96 sedmica prikupljenih iz dva randomizirana, dvostruko-slijepa, placebom kontrolisana klinička ispitivanja (BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2, Protokoli 018 i 019) i koja se provode kod odraslih bolesnika s HIV-1 infekcijom liječenim antiretrovirusnim lijekovima, te na analizi podataka nakon 240 sedmica prikupljenih iz randomiziranog, dvostruko-slijepog, aktivno kontrolisanog kliničkog ispitivanja (STARTMRK, Protokol 021) kod odraslih bolesnika s HIV-1 infekcijom koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima.

Efikasnost

Bolesnici koji su prethodno bili liječeni

U ispitivanjima BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2 (multicentrična, randomizirana, dvostruko-slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja) su se ocjenjivali sigurnost i antiretrovirusno djelovanje raltegravira 400 mg dvaput na dan u odnosu na placebo u kombinaciji s optimiziranim osnovnim liječenjem (OBT) kod bolesnika zaraženih HIV-om u dobi od 16 godina ili starijih, a kod kojih je dokumentirana rezistencija na barem jedan lijek iz tri grupe antiretrovirusnih lijekova (nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, inhibitori proteaze). Prije randomizacije ispitivač je svakom bolesniku odredio optimizirano osnovno liječenje na osnovu prethodnog liječenja i napravljenih početnih genotipskih i fenotipskih testova virusne rezistencije.

U grupama koje su primale raltegravir 400 mg dvaput na dan i bolesnici koji primali placebo bili su podjednako raspoređeni demografski (prema spolu, dobi i rasi) i prema osnovnim karakteristikama. Bolesnici su prethodno u prosjeku primali 12 antiretrovirusnih lijekova za period od prosječno 10 godina. U optimiziranom osnovnom liječenju primjenjivala su se, u prosjeku, četiri antiretrovirusna lijeka.

Rezultati analize nakon 48 i 96 sedmica liječenja

U tabeli 2 prikazani su ukupni podaci nakon 48 i 96 sedmica iz ispitivanja BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2 o dugotrajnom ishodu liječenja bolesnika koji su primali preporučenu dozu raltegravira 400 mg dvaput na dan.

Tabela 2
Efikasnost lijeka u 48. i 96. sedmici

BENCHMRK 1 i 2 ukupno	48. sedmica		96. sedmica	
	Raltegravir 400 mg dvaput na dan + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg dvaput na dan + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Procenat HIV-RNK < 400 kopija/ml (95 % CI)				
Svi bolesnici [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Početne karakteristike [‡]				
HIV-RNK > 100 000 kopija/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopija /ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
broj CD4 ćelija ≤ 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)
Stepen genotipske osjetljivosti (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)
Procenat HIV-RNK < 50 kopija/ml (95 % CI)				
Svi bolesnici [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Početne karakteristike [‡]				
HIV-RNK > 100 000 kopija /ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopija /ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
broj CD4 ćelija ≤ 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)
Stepen genotipske osjetljivosti (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 promjena broja CD4 ćelija (95 % CI), ćelije/mm³				
Svi bolesnici [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Početne karakteristike [‡]				
HIV-RNK > 100 000 kopija /ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopija /ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
broj CD4 ćelija ≤ 50 ćelija/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
>50 i ≤ 200 ćelija /mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 ćelija /mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Stepen genotipske osjetljivosti (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 i više	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Bolesnici koji su prerano prekinuli liječenje od tog se trenutka smatraju neuspješno liječenim. Navodi se procenat bolesnika koji su odgovorili na liječenje uz 95%-tni interval pouzdanosti (CI).

‡ Za analizu prema faktorima predviđanja, neuspjeli virusni odgovor prenesen je za procenat < 400 i 50 kopija/ml. Za srednje promjene u broju CD4 limfocita za neuspjeli virusni odgovor preneseni su početni nalazi.

§ Stepen genotipske osjetljivosti (GSS) definisan je kao svi oralni antiretrovirusni lijekovi zajedno obuhvaćeni optimiziranim osnovnim liječenjem (OBT-om) na koje je izolat virusa pojedinog ispitanika iskazao genotipsku osjetljivost na osnovu genotipskog testa rezistencije. Enfuvirtid primijenjen kao dio OBT-a kod bolesnika koji ga prije nisu primali računat je kao jedan aktivni lijek unutar OBT-a. Slično tome, darunavir primijenjen kao dio OBT-a kod bolesnika koji ga prije nisu primali računat je kao jedan aktivni lijek unutar OBT-a.

Raltegravir je ostvario virusni odgovor (analiza pristupom, bolesnici koji su prerano prekinuli liječenje = neuspješno liječeni bolesnici) od HIV RNK <50 kopija/ml kod 61,7% bolesnika u 16. sedmici, kod 62,1% bolesnika u 48. sedmici liječenja i kod 57,0% bolesnika u 96. sedmici. Kod nekih je bolesnika između 16. i 96. sedmice došlo do povratnog djelovanja virusa (*engl.* "viral rebound"). Faktori povezani s neuspješnim virusnim odgovorom uključuju visoko virusno opterećenje na početku liječenja i OBT koje nije uključilo najmanje jedan potenti aktivni lijek.

Prelazak na liječenje raltegravinom

Ispitivanja SWITCHMRK 1 i 2 (Protokoli 032 i 033) provedena su kod bolesnika zaraženih HIV-om koji su primali supresivnu (screening HIV RNK <50 kopija/ml; stabilni režim >3 mjeseca) terapiju lopinavirom 200 mg (+) ritonavirovom 50 mg, dvije tablete dvaput na dan, uz najmanje 2 nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 u grupu koja je nastavila terapiju lopinavirom (+) ritonavirovom, dvije tablete dvaput na dan (n=174 odnosno n=178) ili u grupu kojoj je lopinavir(+) ritonavir zamijenjen raltegravinom 400 mg dvaput na dan (n=174 odnosno n=176). Bolesnici s prethodnim izostankom terapijskog odgovora nisu bili isključeni iz ispitivanja, a broj prethodno primljenih antivirusnih terapija nije bio ograničen.

Ova su ispitivanja bila obustavljena u 24. sedmici nakon analize primarnog pokazatelja ishoda kojim se utvrđivala efikasnost, jer se nije uspjela dokazati neinferiornost raltegravira u odnosu na lopinavir (+) ritonavir. U oba je ispitivanja u 24. sedmici supresija HIV RNK bila održana na <50 kopija/ml kod 84,4% bolesnika u grupi koja je primala raltegravir i kod 90,6% bolesnika u grupi koja je primala lopinavir (+) ritonavir (bolesnici koji su prerano prekinuli liječenje od tog se trenutka smatraju neuspješno liječenima). Vidi dio 4.4 za slučajeve primjene raltegravira s druga dva aktivna lijeka.

Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni

U ispitivanju STARTMRK (multicentrično, randomizirano, dvostruko-slijepo, aktivno kontrolirano) su se ocjenjivali sigurnost primjene i antiretrovirusno djelovanje raltegravira 400 mg dvaput na dan u poređenju s efavirenzom od 600 mg primijenjenim prije spavanja u kombinaciji s emtricitabinom (+) tenofovir dizoproksil fumaratom kod HIV-om inficiranih bolesnika sa HIV RNK > 5000 kopija/ml, koji prethodno nisu bili liječeni. Randomizacija je bila stratificirana na osnovu screening vrijednosti koncentracije HIV RNK (≤50 000 kopija/ml; i >50 000 kopija/ml) i statusom infekcije hepatitisom B ili C (pozitivan ili negativan).

Grupa koja je primala raltegravir u dozi od 400 mg dvaput na dan i grupa koja je primala efavirenz u dozi od 600 mg navečer, prije spavanja bile su uporedive po demografskim podacima (spol, dob i rasa) i osnovnim karakteristikama bolesnika.

Rezultati analize nakon 48. i 240. sedmice

S obzirom na primarni pokazatelj efikasnosti, udio bolesnika kod kojih se postigla koncentracija HIV RNK <50 kopija/ml u 48. sedmici iznosio je 241/280 (86,1%) u grupi koja je primala raltegravir i 230/281 (81,9%) u grupi koja je primala efavirenz. Razlika u terapijskom odgovoru (raltegravir-efavirenz) iznosila je 4,2% uz 95% interval pouzdanosti (od -1,9 do 10,3), što je pokazalo da raltegravir nije inferioran efavirenz (p<0,001 za neinferiornost). U 240. sedmici razlika u odgovoru na liječenje (raltegravir-efavirenz) je iznosila 9,5% uz pripadajući 95%-tni CI (1,7; 17,3). Dugotrajni ishod (u 48. i 240. sedmici) kod bolesnika na preporučenoj dozi raltegravira od 400 mg dvaput na dan u ispitivanju STARTMRK prikazani su u tabeli 3.

Tabela 3
Efikasnost lijeka u 48. i 240. sedmici

Ispitivanje STARTMRK	48 . sedmica		240. sedmica	
	Raltegravir 400 mg dvaput na dan (N = 281)	Efavirenz 600 mg navečer prije spavanja (N = 282)	Raltegravir 400 mg dvaput na dan (N = 281)	Efavirenz 600 mg navečer prije spavanja (N = 282)
Procenat HIV-RNK < 50 kopija/ml (95 % CI)				
Svi bolesnici†	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55,67)
Početne karakteristike ‡				
HIV-RNK > 100 000 kopija/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kopija/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
broj CD4 ćelija ≤ 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)
Podvrsta virusa grupe B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Druge grupe osim B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Srednja promjena broja CD4 ćelija (95 % CI), ćelija/mm³				
Svi bolesnici ‡	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Početne vrijednosti‡				
/ml HIV-RNK > 100 000 kopija	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
/ml ≤ 100 000 kopija	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
broj CD4 ćelija ≤ 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)
Podvrsta virusa grupe B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Druge grupe osim B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Bolesnici koji su prerano prekinuli liječenje od tog se trenutka smatraju neuspješno liječenim. Navodi se procenat bolesnika koji su odgovorili na liječenje uz 95%-tni interval pouzdanosti (CI).

‡ Za analizu prema faktorima predviđanja, neuspjeli virusni odgovor prenesen je za procenat < 400 i 50 kopija/ml. Za srednje promjene u broju CD4 limfocita za neuspjeli virusni odgovor preneseni su početni nalazi.

Napomene: Analiza se temeljila na svim dostupnim podacima.

Raltegravir i efavirenz su se primjenjivali s emtricitabinom (+) tenofovir dizoproksil fumaratom.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti u dobi od 2 do 18 godina

IMPAACT P1066 je otvoreno multicentrično ispitivanje faze I/II za procjenu farmakokinetičkog profila, sigurnosti, podnošljivosti i efikasnosti raltegravira kod djece inficirane HIV-om. U ispitivanje je

uključeno 126 prethodno liječene djece i adolescenata u dobi od 2 do 18 godina. Bolesnici su stratificirani prema dobi, tako da su najprije uključivani adolescenti, a zatim sukcesivno mlađa djeca. Bolesnici su primali lijek ili u obliku tablete od 400 mg (u dobi od 6 do 18 godina) ili u obliku tablete za žvakanje (u dobi od 2 do manje od 12 godina). Raltegravir se primjenjivao sa optimiziranom osnovnom terapijom.

Početna faza utvrđivanja doze je uključivala intenzivnu farmakokinetičku procjenu. Odabir doze se temeljio na postizanju slične izloženosti raltegravira u plazmi i koncentracije lijeka kao kod odraslih te na prihvatljivoj kratkoročnoj sigurnosti. Nakon odabira doze su uključeni dodatni bolesnici kako bi se procijenila dugoročna sigurnost, podnošljivost i efikasnost. Od 126 bolesnika, 96 ih je primalo preporučenu dozu raltegravira (vidi dio 4.2).

Tabela 4
Početne karakteristike bolesnika i ishodi efikasnosti u 24. i 48. sedmici iz ispitivanja IMPAACT P1066 (dob: 2 do 18 godina)

Parametar	Populacija koja je primala konačnu dozu	
	N=96	
Demografski podaci		
Dob (godine), medijan [raspon]	13 [2 - 18]	
Muški spol	49%	
Rasa		
bijelci	34%	
crnci	59%	
Početne karakteristike		
HIV-1 RNK u plazmi (\log_{10} kopija/ml), srednja vrijednost [raspon]	4,3 [2,7 - 6]	
Broj CD4 ćelija (ćelija/mm ³), medijan [raspon]	481 [0 - 2361]	
Procenat CD4 ćelija, medijan [raspon]	23,3% [0 - 44]	
HIV-1 RNK > 100 000 kopija/ml	8%	
CDC HIV kategorija B ili C	59%	
Prethodna primjena antiretrovirusnih lijekova, prema grupama		
NNRTI	78%	
IP	83%	
Odgovor	24. sedmica	48. sedmica
Postigli smanjenje HIV-RNK za $\geq 1 \log_{10}$ od početnih vrijednosti ili < 400 kopija/ml	72%	79%
Postigli < 50 HIV-RNK kopija/ml	54%	57%
Srednja vrijednost porasta broja CD4 ćelija (%) u odnosu na početne vrijednosti	119 ćelija/mm ³ (3,8%)	156 ćelija/mm ³ (4,6%)

Dojenčad i mala djeca u dobi od 4 sedmice do manje od 2 godine

U ispitivanje IMPAACT P1066 su također bila uključena dojenčad i mala djeca u dobi od 4 sedmice do manje od 2 godine inficirana HIV-om, koja su prethodno primala antiretrovirusnu terapiju ili kao profilaksu za sprečavanje prenosa sa majke na dijete i/ili u sklopu kombinovane antiretrovirusne terapije za liječenje HIV infekcije. Raltegravir se primjenjivao u obliku granula za oralnu suspenziju, neovisno o hrani, u kombinaciji sa optimizovanom osnovnom terapijom koja je kod dvije trećine bolesnika uključivala lopinavir + ritonavir.

Tabela 5

Početne karakteristike bolesnika i ishodi efikasnosti u 24. i 48. sedmici iz ispitivanja IMPAACT P1066 (dob: 4 sedmice do manje od 2 godine)

Parametar	N=26	
Demografski podaci		
Dob (sedmice), medijan [raspon]	28 [4 - 100]	
Muški spol	65%	
Rasa		
bijelci	8%	
crnci	85%	
Početne karakteristike		
HIV-1 RNK u plazmi (\log_{10} kopija/ml), srednja vrijednost [raspon]	5,7 [3,1 - 7]	
Broj CD4 ćelija (ćelija/mm ³), medijan [raspon]	1400 [131 - 3648]	
Procenat CD4 ćelija, medijan [raspon]	18,6% [3,3 - 39,3]	
HIV-1 RNK > 100 000 kopija/ml	69%	
CDC HIV kategorija B ili C	23%	
Prethodna primjena antiretrovirusnih lijekova, prema grupama		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
IP	19%	
Odgovor	24. sedmica	48. sedmica
Postigli smanjenje HIV-RNK za $\geq 1 \log_{10}$ od početnih vrijednosti ili < 400 kopija/ml	91%	85%
Postigli < 50 HIV-RNK kopija/ml	43%	53%
Srednja vrijednost porasta broja CD4 ćelija (%) u odnosu na početne vrijednosti	500 ćelija/mm ³ (7,5%)	492 ćelije/mm ³ (7,8%)
Virološki neuspjeh	24. sedmica	48. sedmica
bolesnici koji nisu ostvarili odgovor	0	0
bolesnici kod kojih je ponovo poraslo virusno opterećenje	0	4
broj bolesnika sa dostupnim genotipom*	0	2

*Jedan bolesnik je imao mutaciju na položaju 155.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Iz podataka dobivenih nakon primjene jednokratne oralne doze raltegravira kod zdravih dobrovoljaca, natašte, raltegravir se brzo apsorbira, srednje vrijeme potrebno za postizanje najviše koncentracije u plazmi (t_{max}) je približno 3 sata nakon primjene. AUC i najveća koncentracija (C_{max}) raltegravira rastu proporcionalno s dozom u rasponu doza od 100 mg do 1600 mg. Koncentracija raltegravira nakon 12 sati ($C_{12\text{ hr}}$) raste proporcionalno s dozom u rasponu doza od 100 mg do 800 mg, a u rasponu doza od 100 mg do 1600 mg taj je rast nešto niži od proporcionalnog. Proporcionalnost doze kod bolesnika još nije utvrđena.

Primjenom lijeka dvaput na dan brzo se postiže stanje farmakokinetičke ravnoteže, otprilike u prva dva dana primjene. Akumulacija AUC i C_{max} je mala ili je nema, a akumulacija u $C_{12\text{ hr}}$ je neznatna. Apsolutna bioraspoloživost raltegravira još nije utvrđena.

Raltegravir se može uzimati s hranom ili bez nje. U osnovnim ispitivanjima sigurnosti i efikasnosti raltegravira bolesnici zaraženi HIV-om uzimali su raltegravir bez obzira na to jesu li prije toga jeli ili nisu. Primjena višekratnih doza raltegravira nakon obroka s umjerenom količinom masti nije klinički značajno uticala na AUC lijeka, a porast je bio 13% s obzirom na primjenu lijeka natašte. Raltegravir $C_{12\text{ hr}}$ bio je 66% viši, a C_{max} 5% viši kod primjene lijeka nakon obroka s umjerenom količinom masti u odnosu na primjenu natašte. Primjena raltegravira nakon obroka bogatog mastima dovela je do oko dvostrukog povećanja AUC i C_{max} , dok je $C_{12\text{ hr}}$ porastao 4,1 puta. Primjena raltegravira nakon obroka

siromašnog mastima dovela je do pada AUC za 46% i C_{max} za 52%; $C_{12\text{ hr}}$ se nije bitno mijenjao. Čini se da hrana povećava farmakokinetičku varijabilnost lijeka u odnosu na primjenu lijeka natašte.

Općenito je zapažena značajna varijabilnost u farmakokinetici raltegravira. U ispitivanjima BENCHMRK 1 i 2 koeficijent varijacije (CV) za $C_{12\text{hr}}$ između ispitanika iznosio je 212% (intervarijabilnost), dok je CV za pojedinog ispitanika (intravarijabilnost) iznosio 122%. Uzroci ovih varijacija mogu uključivati razlike zbog istovremene primjene s hranom i drugim lijekovima.

Distribucija

Oko 83% raltegravira veže se za bjelančevine u humanoj plazmi pri koncentracijama od 2 do 10 μM . Raltegravir brzo prolazi kroz placentu ženki štakora, ali ne i u mozak, barem ne u primjetnoj mjeri.

U dva ispitivanja kod bolesnika inficiranih virusom HIV-1 koji su primali raltegravir u dozi od 400 mg dvaput na dan, raltegravir je bio detektovan u cerebrospinalnoj tečnosti. U prvom ispitivanju (n=18) medijan koncentracije u cerebrospinalnoj tečnosti je iznosio 5,8% (raspon od 1 do 53,5%) odgovarajuće koncentracije u plazmi. U drugom ispitivanju (n=16) medijan koncentracije u cerebrospinalnoj tečnosti je iznosio 3% (raspon od 1 do 61%) odgovarajuće koncentracije u plazmi. Ti proporcionalni medijani približno su 3 do 6 puta niži od slobodne frakcije raltegravira u plazmi.

Biotransformacija i eliminacija

Terminalni poluživot izlučivanja raltegravira iznosi oko 9 sati, s kraćim poluživotom alfa faze (~1 sat) koji čini veći dio AUC. Nakon primjene oralne doze raltegravira označenog radioizotopom, oko 51% doze se izlučuje fecesom, a 32% mokraćom. U fecesu je bio prisutan samo raltegravir, veći dio je vjerovatno nastao hidrolizom raltegravir-glukuronida izlučenog u žuč, kao što je zapaženo u nekliničkim istraživanjima kod životinja. U mokraći su bila prisutna dva spoja raltegravir i raltegravir-glukuronid koji su činili oko 9% i 23% doze, pojedinačno. U krvotoku je najviše bio prisutan raltegravir koji je činio 70% ukupne radioaktivnosti; preostali dio radioaktivnosti činio je raltegravir-glukuronid. Istraživanja sa izoformno-selektivnim hemijskim inhibitorima i UDP-glukuronoziltransferazama (UGT) sa ekspresijom cDNA pokazala su da je UGT1A1 enzim najvažniji enzim odgovoran za stvaranje raltegravir-glukuronida. Ova saznanja ukazuju na to da je glavni mehanizam izlučivanja raltegravira kod ljudi glukuronidacija posredovana enzimom UGT1A1.

UGT1A1 polimorfizam

Upoređivanjem 30 ispitanika s genotipom *28/*28 sa 27 ispitanika s genotipom divljega tipa, geometrijski srednji omjer (90% CI) AUC bio je 1,41 (0,96; 2,09), a $C_{12\text{ hr}}$ 1,91 (1,43; 2,55). Smatra se da nije potrebno prilagođavati dozu lijeka kod bolesnika sa smanjenom aktivnošću enzima UGT1A1 koja je nastala zbog genskog polimorfizma.

Posebne populacijske grupe

Pedijatrijska populacija

Na temelju ispitivanja poređenja dva oblika lijeka kod zdravih odraslih dobrovoljaca, utvrđeno je da tableta za žvakanje i granule za oralnu suspenziju imaju veću bioraspoloživost od tablete od 400 mg nakon oralne primjene. U ovom ispitivanju je nakon primjene tablete za žvakanje uz punomastan obrok došlo do smanjenja AUC-a za 6%, a C_{max} je smanjen za 62%, dok je $C_{12\text{h}}$ bio 188% veći u poređenju sa primjenom natašte. Primjena tablete za žvakanje uz punomastan obrok ne utiče na farmakokinetiku raltegravira u klinički značajnoj mjeri, te se tablete za žvakanje mogu uzimati neovisno o hrani. Nije ispitivan efekat hrane na lijek u obliku granula za oralnu suspenziju.

U Tabeli 6 su prikazani farmakokinetički parametri kod primjene tablete od 400 mg (u dobi od 6 do 18 godina).

Tabela 6

Farmakokinetički parametri raltegravira u ispitivanju IMPAACT P1066 nakon primjena doza navedenih u dijelu 4.2 (isključujući novorođenčad)

Tjelesna težina	Oblik lijeka	Doza	N*	Geometrijska srednja vrijednost (%CV) AUC _{0-12h} (μM•h)	Geometrijska srednja vrijednost (%CV) C _{12h} (nM)
≥ 25 kg	filmom obložena tableta	400 mg dvaput na dan	18	14,1 (121%)	233 (157%)

*Broj bolesnika sa intenzivnim farmakokinetičkim (PK) rezultatima pri konačnoj preporučenoj dozi.
†Geometrijski koeficijent varijacije.

Starije osobe

Nije utvrđen klinički značajan uticaj dobi na farmakokinetiku raltegravira kod zdravih ispitanika i bolesnika sa infekcijom virusom HIV-1 u ispitanoj starosnoj rasponu (od 19 do 84 godine, s nekoliko pojedinaca starijih od 65 godina).

Spol, rasa i BMI

Nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici lijeka s obzirom na spol, rasu ili indeks tjelesne mase (BMI).

Oštećenje funkcije bubrega

Izlučivanje nepromijenjenog lijeka putem bubrega manje je važan put izlučivanja lijeka. Kod odraslih nije bilo klinički značajne razlike u farmakokinetici lijeka između bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom i zdravih ispitanika (vidi dio 4.2). Budući da nije poznato u kojoj se mjeri raltegravir može ukloniti dijalizom, treba izbjegavati njegovu primjenu prije dijalize.

Oštećenje funkcije jetre

Glavni put izlučivanja raltegravira je glukuronidacija u jetri. Kod odraslih nisu zabilježene klinički značajne razlike u farmakokinetici lijeka između bolesnika s umjerenom insuficijencijom jetre i zdravih ispitanika. Efekat teške insuficijencije jetre na farmakokinetiku raltegravira nije ispitan (vidi dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička toksikološka istraživanja koja su uključivala standardna farmakološka istraživanja neškodljivosti lijeka, istraživanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, razvojne toksičnosti i juvenilne toksičnosti raltegravira provedena su kod miševa, štakora, pasa i zečeva. Efekti lijeka primijenjenog u koncentracijama značajno višim od koncentracija u kliničkoj primjeni ne ukazuju na neki poseban rizik za ljude.

Mutagenost

Rezultati *in vitro* analiza Amesovim testom mutagenosti na mikroorganizmima, *in vitro* testova cijepanja DNK alkalnim ispiranjem i *in vitro* i *in vivo* istraživanja hromosomskih aberacija nisu pokazali mutageni ili genotoksični efekat lijeka.

Kancerogenost

Istraživanje kancerogenosti kod miševa nije pokazalo da raltegravir ima ikakav kancerogeni potencijal. Pri najvišoj dozi od 400 mg/kg na dan kod ženki i 250 mg/kg na dan kod mužjaka, sistemska izloženost bila je slična onoj pri kliničkoj dozi od 400 mg dvaput na dan. Pronađeni su tumori (karcinom skvamoznih ćelija) nosa/nazofarinksa pri primjeni doze od 300 i 600 mg/kg na dan u ženki štakora i 300 mg/kg na dan u mužjaka štakora. Ta je neoplazija mogla nastati zbog aspiracije i/ili lokalnog nakupljanja lijeka u sluznici nosa/nazofarinksa tokom oralne primjene lijeka putem sonde i posljedične hronične iritacije i upale; ovaj podatak najvjerojatnije ima ograničenu važnost za kliničku primjenu. Uz NOAEL, sistemska izloženost bila je slična onoj pri kliničkoj dozi od 400 mg dvaput na dan. Standardna ispitivanja genotoksičnosti kako bi se procijenila mutagenost i klastogenost bila su negativna.

Razvojna toksičnost

U istraživanjima razvojne toksičnosti raltegravir nije imao teratogeni efekat kod štakora i zečeva. Kod fetusa ženki štakora koje su dobijale približno 4,4 puta veće koncentracije raltegravira od preporučene doze za ljude (engl. *recommended human dose, RHD*) izračunate na osnovu 24-satne AUC, bio je zapažen manji porast učestalosti prekobrojnih rebara, za razliku od normalnog razvojnog procesa. Kod primjene 3,4 puta veće koncentracije od preporučene doze za ljude (RHD) nije bila zabilježena razvojna toksičnost lijeka. Slični efekti nisu bili zabilježeni kod zečeva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete

- mikrokristalna celuloza
- laktoza monohidrat
- kalcijev fosfat dibazični, bezvodni
- hipromeloza 2208
- poloksamer 407
- natrijev stearil fumarat
- magnezijev stearat

Film obloga

- polivinil alkohol
- titanijev dioksid
- polietilenglikol 3350
- talk
- željezov oksid, crveni
- željezov oksid, crni

6.2 Inkompatibilnosti

Nema.

6.3 Rok trajanja

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu, sa sredstvom za sušenje zbog zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

Plastična bočica (polietilen visoke gustoće) s plastičnim (polipropilen) zatvaračem sa zaštitnim mehanizmom za djecu, zatvorena zalijepljenom zaštitnom folijom, koja sadrži silika gel kao sredstvo za sušenje.

ISENTRESS 400 mg filmom obložene tablete su dostupne u bočici sa 60 tableta.

6.6 Posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET,
PROIZVOĐAČA I PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA**

Nosilac dozvole

MERCK SHARP & DOHME BH d.o.o.
Tešanjaska 24a, 71000 Sarajevo
BOSNA I HERCEGOVINA

Proizvođač

MERCK SHARP & DOHME B.V.
Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem
NIZOZEMSKA

Proizvođač gotovog lijeka

MERCK SHARP & DOHME B.V.
Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem
NIZOZEMSKA

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Broj i datum obnove dozvole za stavljanje lijeka u promet:
04-07.3-2-9508/21 od 11. oktobar 2022.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

26. septembar 2023.