

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Isentress®, 600 mg, film tablete

INN: raltegravir

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 600 mg raltegravira (u obliku raltegravir-kalijuma).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 5,72 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ovalne film tablete, žute boje, dimenzije 19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm, sa utisnutom oznakom „242" i Merck logom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Isentress, film tablete, 600mg, je indikovano u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima za lečenje infekcije izazvane virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata telesne mase od najmanje 40 kg (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 drugom anti-retrovirusnom terapijom (ART) (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Odrasli i pedijatrijska populacija

Kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata (telesne mase od najmanje 40 kg) preporučena doza je 1200 mg (dve tablete od 600 mg) jednom dnevno za terapiju 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.

Dodatni dostupni oblici i jačine

Lek Isentress je dostupan i u obliku tableta od 400 mg za primenu dva puta dnevno kod odraslih ili dece i adolescenata zaraženih HIV-om čija je telesna masa najmanje 25 kg. Tablete od 400 mg se ne smeju koristiti

u režimu lečenja dozom od 1200 mg jednom dnevno (videti Sažetak karakteristika leka za tabletu od 400 mg).

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

Bezbednost i efikasnost raltegravira kod prevremeno rođenih beba (< 37 nedelja gestacije) i novorođenčadi male porođajne težine (< 2000 g) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka o primeni u ovoj populaciji i ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Najveća doza tableta za žvakanje je 300 mg dva puta dnevno. Ne smeju se zameniti ni tablete za žvakanje ni granule za oralnu suspenziju sa film tabletama od 400 mg ili 600 mg, zato što ove formulacije imaju različiti farmakokinetički profil (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.

Starije osobe

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 utvrđeni kod pacijenata sa postojećim teškim oštećenjem funkcije jetre. Prema tome, lek Isentress treba pažljivo koristiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Isentress, 600 mg, film tablete se ne treba primenjivati kod dece telesne mase manje od 40 kg.

Način primene

Oralna upotreba.

Isentress, film tablete, 600 mg mogu se uzeti sa hranom ili bez nje u dozi od 1200 mg jednom dnevno.

Tablete se ne bi trebalo 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 efektivna virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od prenosa bolesti polnim putem, 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, mora primenjivati raltegravir zajedno sa druga dva antiretrovirusna leka kako bi se smanjila verovatnoća od neuspeha virusološkog odgovora i razvoja rezistencije (videti odeljak 5.1).

Podaci dobijeni u kliničkom ispitivanju primene 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 misli i ponašanja, posebno kod pacijenata sa postojećom depresijom ili psihijatrijskom bolešću u anamnezi. Lek treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa 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. Pacijente treba uputiti da potraže savet lekara ukoliko osećaju neke od sledećih simptoma: bol i ukočenost u zglobovima ili poteškoće pri kretanju.

Sindrom imunološke 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 početka CART. Značajni primeri su retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizovane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija koju izaziva *Pneumocystis jiroveci* (raniji 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.

Atanazavir

Istovremena primena raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan sa atanazavirom je rezultirala u povećanoj koncentraciji raltegravira u plazmi; zato se istovremena primena raltegravira sa atanazavirom ne preporučuje (videti odeljak 4.5)

Tipranavir/ritonavir

Istovremena primena raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan sa tipranavirom/ritonavikom može dovesti do smanjenja koncentracije raltegravira u plazmi; zato se istovremena primena raltegravira sa tipranavirom/ritonavikom ne preporučuje (videti odeljak 4.5)

Antacidi

Istovremena primena raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan sa antacidima koji sadrže kalcijum-karbonat i aluminijum/magnezijum rezultirala je sniženim koncentracijama raltegravira u plazmi; zato se istovremena primena raltegravira sa antacidima koji sadrže kalcijum karbonat i aluminijum/magnezijum ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Snažni induktori enzima koji učestvuju u metabolizmu lekova

Nije ispitivana istovremena primena snažnih induktora enzima koji učestvuju u metabolizmu lekova (npr. rifampicin) sa raltegravirom u dozi 1200 mg jedanput na dan, ali mogla bi da dovede do smanjenja koncentracije raltegravira u plazmi; zato se istovremena primena snažnih induktora enzima koji učestvuju u metabolizmu lekova i raltegravira u dozi 1200 mg jedanput na dan ne preporučuje.

Miopatija i rabdomioliza

Prijavljeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Lek Isentress treba oprezno davati 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 primena 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 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), ne inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A, ne inhibira UDP glukuronoziltransferazu (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 sa raltegravirom u dozi 400 mg dvaput na dan, raltegravir nije pokazao klinički značajan efekat na farmakokinetiku etravirina, maraviroka, tenofovir dizoproksil fumarata, hormonskih kontraceptiva, metadona, midazolama ili boceprevira. Ovi nalazi se mogu primeniti i na raltegravir u dozi od 1200 mg jedanput na dan pa nije potrebno prilagođavati dozu ovih lekova.

U nekim studijama je istovremena primena raltegravira u dozi od 400 mg dvaput na dan sa darunavirom dovela do umerenog, ali ne i klinički značajnog sniženja koncentracija darunavira u plazmi. Na osnovu opsega efekta zapaženog kod primene raltegravir tableta u dozi od 400 mg dvaput na dan, očekuje se da efekat raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan na koncentracije darunavira u plazmi verovatno neće biti klinički značajan.

Uticaj drugih lekova na farmakokinetiku raltegravira

Induktori enzima koji učestvuju u metabolizmu lekova

Uticaj lekova koji su snažni induktori UGT1A1, kao što je rifampicin, na raltegravir u dozi od 1200 mg jedanput na dan nije poznat, ali njihova istovremena primena će verovatno sniziti najniže koncentracije raltegravira, s obzirom na to da je kod istovremene primene sa raltegravirom u dozi od 400 mg dvaput na dan zapaženo sniženje najnižih koncentracija raltegravira. Zato se istovremena primena sa raltegravirom u dozi od 1200 mg jedanput na dan ne preporučuje. Nije poznat uticaj drugih snažnih induktora enzima koji učestvuju u metabolizmu lekova, poput fenitoina i fenobarbitala, na UGT1A1 pa se njihova istovremena primena sa raltegravirom u dozi od 1200 mg jedanput na dan ne preporučuje. U ispitivanjima interakcija, efavirenz nije imao klinički značajan uticaj na farmakokinetiku raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan; stoga se slabiji induktori (npr. efavirenz, nevirapin, rifabutin, glukokortikoidi, kantaron, pioglitazon) mogu koristiti sa preporučenim dozama raltegravira.

Inhibitori UGT1A1

Istovremena primena atazanavira i raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan značajno je povisila koncentracije raltegravira u plazmi. Zato se istovremena primena raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan i atazanavira ne preporučuje.

Antacidi

Istovremena primena raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan sa antacidima koji sadrže aluminijum/magnezijum i kalcijum-karbonat će verovatno dovesti do klinički značajnog sniženja najnižih koncentracija raltegravira u plazmi. S obzirom na to da ove nalaze, istovremena primena antacida koji sadrže aluminijum/magnezijum i kalcijum-karbonat sa raltegravirom u dozi od 1200 mg jedanput na dan se ne preporučuje.

Lekovi koji povećavaju želudačni pH

Populaciona farmakokinetička analiza sprovedena u ispitivanju ONCEMRK (Protokol 292) pokazala je da istovremena primena raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan sa inhibitorima protonske pumpe ili blokatorima H₂-receptora nije dovela do statistički značajnih promena farmakokinetike raltegravira. Dobijeni su uporedivi rezultati za efikasnost i bezbednost u prisustvu tih lekova koji menjaju želudačni pH i bez njih. Na osnovu tih podataka, inhibitori protonske pumpe i blokatori H₂-receptora mogu da se primenjuju istovremeno sa raltegravirom u dozi od 1200 mg jedanput na dan.

Dodatne napomene

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija ritonavira, tipranavira/ritonavira, boceprevira ili etravirina sa raltegravirom u dozi od 1200 mg (2 x 600 mg) jedanput na dan. Dok je opseg promene izloženosti raltegravirom kod istovremene primene raltegravira u dozi od 400 mg dvaput na dan sa ritonavir, boceprevirom ili etravirinom bio mali, uticaj tipranavira/ritonavira bio je veći (odnos geometrijskih srednjih vrednosti C_{trough} = 0,45; odnos geometrijskih srednjih vrednosti PIK = 0,76). Istovremena primena raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan i tipranavira/ritonavira se ne preporučuje.

Prethodna ispitivanja raltegravira u dozi od 400 mg dvaput na dan su pokazala da je istovremena primena tenofovir dizoproksil fumarata (sastavni deo kombinacije emtricitabin/ tenofovir dizoproksil fumarat) povećala izloženost raltegravirom. Utvrđeno je da kombinacija emtricitabin/tenofovir dizoproksilfumarat povećava bioraspoloživost raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan za 12%, ali njen uticaj nije klinički značajan. Zato je moguća istovremena primena emtricitabina/tenofovir dizoproksil fumarata i raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan.

Sve studije interakcija su sprovedene kod odraslih pacijenata.

Sprovedena su opsežna ispitivanja interakcija sa raltegravirom u dozi od 400 mg dvaput na dan, dok je sa raltegravirom u dozi od 1200 mg jedanput na dan sproveden ograničen broj ispitivanja interakcija.

Tabela 1 prikazuje sve dostupne podatke ispitivanja interakcija uz preporuku za istovremenu primenu sa drugim lekovima.

Tabela 1

Podaci o farmakokinetičkim interakcijama

Lekovi prema terapijskom području	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 (400 mg, dva puta dnevno).
atazanavir (raltegravir 1200 mg pojedinačna doza)	raltegravir PIK ↑ 67% raltegravir C _{24h} ↑ 26% raltegravir C _{max} ↑ 16% (inhibicija UGT1A1)	Nije neophodno prilagođavanje doze raltegravira (1200 mg pojedinačna doza).
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 (400 mg, dva puta dnevno).
	Izvedeno iz studije sa 400mg, dva puta dnevno	Nije preporučena istovremena primena sa raltegravirom (1200 mg, jedanput na dan).
<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 (400 mg, dva puta dnevno i 1200 mg jedanput dnevno).
efavirenz (raltegravir 1200 mg, pojedinačna doza)	raltegravir PIK ↓ 14% raltegravir C _{12h} ↓ 6% raltegravir C _{max} ↓ 9% (indukcija UGT1A1)	
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 (400 mg, dva puta dnevno i 1200 mg jedanput dnevno) 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% (mekanizam interakcije nije poznat) tenofovir PIK ↓ 10% tenofovir C _{24h} ↓ 13% tenofovir C _{max} ↓ 23%	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira (400 mg, dva puta dnevno i 1200 mg jedanput dnevno) ili tenofovir dizoproksilfumarata.

emtricitabin i tenofovir dizoproksil - fumarat (raltegravir 1200mg (2x600mg) jedanput dnevno)	Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da je dejstvo emtricitabina/tenofovir dizoproksilfumarat na farmakokinetiku raltegravira bilo minimalno (12% povećanja relativne bioraspoloživnosti) i da nije statistički ili klinički značajno. (Mehanizam interakcije nije poznat)	
<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 raltegravira (400 mg, dva puta dnevno i 1200 mg jedanput dnevno) ili maraviroka.
ANTIVIROTICI PROTIV HCV-a		
Inhibitori NS3/4A proteaze (IP)		
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 (400 mg, dva puta dnevno i 1200 mg jedanput dnevno) 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 nivo raltegravira u plazmi. Ako je neizbežna istovremena upotreba sa rifampicinom, treba razmotriti dupliranje doze raltegravira (400 mg, dva puta dnevno).
	Ekstrapolacija iz studije sa 400 mg dva puta dnevno	Nije preporučena istovremena primena sa raltegravirom (1200 mg, jedanput na dan).
SEDATIVI		
midazolam (raltegravir 400 mg, dva puta dnevno)	midazolam PIK ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Nije neophodno prilagođavanje doze raltegravira (400 mg, dva

		puta dnevno i 1200 mg jedanput dnevno) 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)	raltegravir PIK ↓ 49 % raltegravir C _{12h} ↓ 63 % raltegravir C _{max} ↓ 44 % <u>2 sata pre raltegravira</u> raltegravir PIK ↓ 51 % raltegravir C _{12h} ↓ 56 % raltegravir C _{max} ↓ 51 % <u>2 sata posle raltegravira</u> raltegravir PIK ↓ 30 % raltegravir C _{12h} ↓ 57 % raltegravir C _{max} ↓ 24 % <u>6 sati pre raltegravira</u> raltegravir PIK ↓ 13 % raltegravir C _{12h} ↓ 50 % raltegravir C _{max} ↓ 10 % <u>6 sati posle raltegravira</u> raltegravir PIK ↓ 11 % raltegravir C _{12h} ↓ 49 % raltegravir C _{max} ↓ 10 % (helacija katjona metala)	Antacidi koji sadrže aluminijum i magnezijum snižavaju koncentraciju raltegravira u plazmi. Istovremena primena raltegravira (400 mg, dva puta dnevno i 1200 mg jedanput dnevno) sa antacidima koji sadrže aluminijum i/ili magnezijum se ne preporučuje.
Antacid sa aluminijum/ magnezijum-hidroksidom (raltegravir 1200 mg, jednom dnevno)	<u>12 sati posle raltegravira</u> raltegravir PIK ↓ 14 % raltegravir C _{24h} ↓ 58 % raltegravir C _{max} ↓ 14 % (helacija katjona metala)	
antacid sa kalcijum-karbonatom (raltegravir 400 mg, dva puta dnevno)	raltegravir PIK ↓ 55 % raltegravir C _{12h} ↓ 32 % raltegravir C _{max} ↓ 52 % (helacija katjona metala)	Nije neophodno prilagođavanje doze raltegravira (400 mg, dva puta dnevno).
antacid sa kalcijum-karbonatom (raltegravir 1200 mg, jedanput dnevno)	raltegravir PIK ↓ 72 % raltegravir C _{24h} ↓ 48 % raltegravir C _{max} ↓ 74 %	Nije preporučena istovremena primena sa raltegravirom (1200 mg, jedanput na dan).

dnevno)	<u>12 sati posle primene</u> <u>raltegravira</u> raltegravir PIK ↓ 10 % raltegravir C _{24h} ↓ 57 % raltegravir C _{max} ↓ 2 % (helacija jona metala)	
BLOKATORI H2 RECEPTORA I INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
omeprazol (raltegravir 400 mg, dva puta dnevno)	raltegravir PIK ↑ 37% raltegravir C _{12h} ↑ 24% raltegravir C _{max} ↑ 51% (povećana rastvorljivost)	Nije neophodno prilagođavanje doze raltegravira (400 mg, dva puta dnevno i 1200 mg jedanput dnevno).
famotidin (raltegravir 400 mg, dva puta dnevno)	raltegravir PIK ↑ 44% raltegravir C _{12h} ↑ 6% raltegravir C _{max} ↑ 60% (povećana rastvorljivost)	
lekovi koji menjaju gastrični pH: inhibitori protonske pumpe (npr. omeprazol), H2 blokatori (npr. famotidin, ranitidin, cimetidin) (raltegravir 1200mg)	Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da je dejstvo lekova koji menjaju gastrični pH na farmakokinetiku raltegravira bilo minimalno (8,8% smanjenja relativne bioraspoloživosti) i da nije statistički ili klinički značajno. (Povećana rastvorljivost leka)	
HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
etinilestradiol norelgestromin (raltegravir 400 mg, dva puta dnevno)	etinilestradiol PIK ↓ 2% etinilestradiol C _{max} ↑ 6% norelgestromin PIK ↑ 14% norelgestromin C _{max} ↑ 29%	Nije potrebno prilagođavanje doze raltegravira (400 mg, dva puta dnevno i 1200 mg jedanput dnevno) 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 (400 mg, dva puta dnevno i 1200 mg jedanput dnevno) ili metadona.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan kod trudnica. Umerena količina podataka o trudnicama (između 300 i 1000 ishoda trudnoće uz izloženost tokom prvog trimestra) ne ukazuje na malformativnu ili fetoneonatalnu toksičnost raltegravira primenjenog u dozi od 400 mg dva puta dnevno. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Ne preporučuje se primena raltegravira u dozi od 1200 mg u trudnoći.

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 izbegao prenos 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 randomizovanom kliničkom ispitivanju raltegravir u dozi od 400 mg dvaput na dan je primenjen u kombinaciji sa fiksnom ili optimizovanom osnovnom terapijom kod odraslih pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni (N=547) ili kod odraslih pacijenata koji su već prethodno lečeni (N=462) u periodu do 96 nedelja. Dodatnih 531 pacijenata koji prethodno nisu lečeni su uzimali raltegravir u dozi od 1200 mg jedanput dnevno istovremeno sa emtricitabinom i tenofovir dizoproksil-fumaratom u periodu do 96 nedelja. Videti odeljak 5.1.

Najčešće prijavljivana neželjene reakcije tokom terapije su bile glavobolja, mučnina i bol u stomaku. Najčešće prijavljivane ozbiljne neželjene reakcije bile su sindrom imunološke rekonstitucije i osip. U kliničkim ispitivanjima stope prekida terapije raltegravinom zbog neželjenih dejstava su bile 5% ili niže.

Povremeno prijavljivane ozbiljne neželjene reakcije nakon stavljanja u promet raltegravira u dozi od 400 mg dvaput na dan bila je rabdomioliza.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjena reakcija, prema proceni istraživača uzročno povezana sa raltegravinom (samim ili u kombinaciji sa drugom antiretrovirusnom terapijom), kao i neželjena dejstva utvrđena nakon stavljanja leka u promet, navedena su u tabeli prema klasi sistema organa. Učestalosti su definisane kao često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije 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 imunološke 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	neuobičajeni snovi, insomnija, košmarni snovi, neuobičajeno ponašanje, depresija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često Povremeno	Osip 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, Stevens-Johnson-ov 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, renalno oštećenje, tubulointersticijalni nefritis
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Povremeno	erektilna disfunkcija, ginekomastija, simptomi menopauze
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često Povremeno	astenija, zamor, pireksija nelagodnost u grudima, drhtavica, edem lica, povećanje masnog tkiva, osećaj nervoze, malaksalost, masa ispod donje vilice, periferni edemi, bol
Ispitivanja	Često Povremeno	povećanje alanin aminotransferaze, atipična limfocitoza, povećanje aspartat aminotransferaze, povećanje triglicerida u krvi, povećanje lipaze, povećanje pankreasnih amilaza u krvi smanjenje apsolutnog broja neutrofila, povećanje alkalne fosfataze, smanjenje albumina u krvi, povećanje amilaze u krvi, povećanje bilirubina u krvi, povećanje holesterola u krvi, povećanje kreatinina u krvi, povećanje glukoze u krvi, povećanje azota iz uree u krvi, povećanje kreatin fosfokinaze,

		povećanje glukoze natašte, pojava glukoze u urinu, povećanje lipoproteína visoke gustine, povećanje internacionalnog normalizovanog odnosa, povećanje lipoproteína 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

U ispitivanjima primene raltegravira u dozi od 400 mg dvaput na dan, 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 u laboratorijskim nalazima kreatin kinaze stepena 2-4 zabeleženi su kod pacijenata koji su lečeni raltegravinom. Prijavljeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize. 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 primena povezana sa tim stanjima (videti odeljak 4.4).

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

Kod pacijenata inficiranih HIV-om 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 imunološke 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 koje je ispitivač smatrao da su povezane sa primenom leka bile su slične. Stope pojave osipa (bilo kojeg uzroka) prilagođene s obzirom na to da su izloženost iznosile 10,9 na 100 pacijent - godina kod pacijenata koji su primali raltegravir + darunavir, 4,2 na 100 pacijent - godina kod pacijenata koji su primali raltegravir bez darunavir i 3,8 na 100 pacijent – godina kod pacijenata koji su primali darunavir bez raltegravira; 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 virusa hepatitisa B i C su lečeni raltegravinom istovremeno sa drugim lekovima za lečenje HIV-1. Bezbednosni profil raltegravira je uopšteno bio sličan kod pacijenata istovremeno inficiranih virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C i pacijenata bez istovremene infekcije virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C, iako su kod obe terapijske grupe odstupanja vrednosti AST-a i ALT-a bila nešto viša u podgrupi pacijenta sa istovremenom infekcijom virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C.

Nakon 96 nedelja kod prethodno lečenih pacijenata, odstupanja u laboratorijskim nalazima AST-a, ALT-a ili ukupnog bilirubina gradusa 2 ili više, koja su predstavljala pogoršanje gradusa u odnosu na početne vrednosti zabeleženo je u 29%, 34% odnosno 13% pacijenata sa istovremenom infekcijom koji su lečeni raltegravinom, u poređenju sa 11%, 10% odnosno 9% svih ostalih pacijenata koji su lečeni raltegravinom. Nakon 240 nedelja su, kod pacijenata koji do tada nisu bili lečeni, odstupanja u laboratorijskim nalazima AST-a, ALT-a i ukupnog bilirubina gradusa 2 ili više, predstavljala su pogoršanje gradusa u odnosu na početne vrednosti zabeleženo kod 22%, 44% odnosno 17% pacijenata sa istovremenom infekcijom koji su lečeni raltegravinom, u odnosu na 13%, 13% odnosno 5% svih ostalih pacijenata lečenih raltegravinom.

Pedijatrijska populacija

Isentress 600 mg tablete se nisu ispitivale kod pedijatrijskih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Deca i adolescenti uzrasta od 2 do 18 godina

Raltegravir dva puta na dan 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 dva puta na dan.

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 pacijent je imao kliničke neželjene reakcije povezane sa upotrebom leka i to su psihomotorna aktivnost gradusa 3, neuobičajeno ponašanje i insomnija; jedan pacijent je imao ozbiljan alergijski osip gradusa 2 povezan sa primenom leka.

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 primenjen dva puta na dan je, u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima u ispitivanju IMPAACT P1066, ispitivan takođe i 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 opažene 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) trebala su 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 je bila praćena 24 nedelja. 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 povišenih 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 integraze, aktivan protiv virusa humane imunodeficijencije (HIV-1). Raltegravir inhibira katalitičku aktivnost integraze, HIV-kodiranog enzima koji je neophodan za replikaciju virusa. Inhibicija integraze sprečava kovalentno ugrađivanje, ili integraciju, HIV genoma u genom ćelije 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 koncentraciji od 31 ± 20 nM inhibirao 95% (IC_{95}) replikacije HIV-1 virusa (u odnosu na netretiranu kulturu ćelija inficiranih virusom) u kulturi humanih T-limfoidnih ćelija koja je inficirana ćelijskom linijom adaptirane HIV-1 soja H9IIIB. Pored toga, raltegravir je inhibirao replikaciju virusa u kulturama mitogeno 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 koji nisu odgovarali na lečenje raltegravirom imala je visok stepen rezistencije na raltegravir zbog pojave dve ili više mutacija u integrasi. Većina je imala karakterističnu mutaciju na aminokiselini 155 (N155 promenjen u H), aminokiselini 148 (Q148 se menja u H, K ili R) ili aminokiselini 143 (Y143 promenjen u H, C ili R), uz jednu ili više dodatnih mutacija integraze (npr. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Karakteristične mutacije smanjuju osetljivost virusa na raltegravir koja se dodatno smanjuje ako su prisutne i druge mutacije. Faktori koji umanjuju verovatnoću za razvoj rezistencije uključuju manje početno virusno opterećenje i primenu drugih antiretrovirusnih lekova. 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 nose mutaciju na aminokiselini 148, i jednu ili više mutacija koje uzrokuju rezistenciju na raltegravir mogu da imaju i klinički značajnu rezistenciju na dolutegravir.

Kliničko iskustvo

Dokazi o efikasnosti raltegravira bazirali su se na analizi 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 osnovu 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 i na osnovu analize podataka dobijenih tokom 96 nedelja iz randomizovane, dvostruko-slepe studije sa aktivnim komparatorom (ONCEMRK Protokol 292) kod odraslih pacijenata inficiranih virusom HIV-1 koji nisu prethodno lečeni antiretrovirusnom terapijom.

Efikasnost

Odrasli pacijenti koji su prethodno lečeni (400 mg dva puta dnevno)

BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2 (multicentrične, randomizovane, dvostruko-slepe, placebo-kontrolisane studije) sprovedene su radi utvrđivanja bezbednosti i antiretrovirusne aktivnosti raltegravira u dozi od 400 mg dva puta dnevno u poređenju sa placebom u kombinaciji sa optimizovanom osnovnom terapijom (OBT) kod pacijenata starijih od 16 godina koji su inficirani HIV-om, kod kojih je utvrđena rezistencija na najmanje jedan lek iz svake od tri klase antiretrovirusnih lekova (nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI), nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) i inhibitori proteaze (PI)). Pre randomizacije, ispitivači su odabrali odgovarajuću 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), kao 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 u proseku sa 12 antiretrovirusnih lekova tokom prosečno 10 godina. Za određivanje OBT korišćena su, prosečno, 4 antiretrovirusna leka.

Rezultati analiza u 48. nedelji i 96. nedelji

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

Tabela 2.
Rezultati ispitivanja 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 [†] Početne karakteristike [‡]				
HIV-RNK > 100000 kopija/mL	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
≤ 100000 kopija/mL	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
Broj CD4 ≤ 50 ćelija/mm ³	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
> 50 i	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
≤ 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)
Procenat HIV-RNK < 50 kopija/mL (95% CI) Svi pacijenti [†] Početne karakteristike [‡]				
HIV-RNK > 100000 kopija/mL	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
≤ 100000 kopija/mL	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
Broj CD4 ≤ 50 ćelija/mm ³	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
> 50 i	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
≤ 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 [‡]				
HIV-RNK > 100000 kopija/mL	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
≤ 100000 kopija/mL	126 (107, 144)	32 (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	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)
> 200 ćelija/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Rezultat osetljivosti (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)

[†] Prerani prekid = neuspelo lečenje: 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 neuspeh je prenesen za procenat < 400 i < 50 kopija/mL. Za prosečne promene vrednosti CD4, kod neuspelog virusološkog odgovora preneseni su početni nalazi.

[§] Ocena genotipske osetljivosti (GSS) se definiše kao ukupna oralna antiretrovirusna terapija (ART) obuhvaćena optimizovanom osnovnom terapijom (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, računa se kao jedan aktivni lek u OBT. Takođe, upotreba darunavira u OBT, kod pacijenata koji nisu ranije primali darunavir, računa se kao jedan aktivni lek u OBT.

Virusološki odgovor na raltegravir od HIV-RNK < 50 kopija/mL (koristeći princip prerani prekid = neuspeh terapije), postignut je kod 61,7% pacijenata u 16. nedelji, kod 62,1% pacijenata u 48. nedelji i kod 57% pacijenata u 96. nedelji. Kod nekih pacijenata došlo je do ponovnog oživljavanja virusa između 16. i 96. nedelje. Faktori povezani sa neuspehom uključuju visok stepen početnog opterećenja virusom i optimizovanu osnovnu terapiju koja nije uključivala barem jedan snažan aktivni lek.

Prelazak na terapiju raltegravirom (400 mg dva puta dnevno)

U studijama SWITCHMRK 1 i 2 (Protokoli 032 i 033) su ispitivani pacijenti inficirani HIV-om koji su primali supresivnu terapiju (na skriningu HIV RNK < 50 kopija/mL; stabilni režim > 3 meseca) lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 tablete dva puta dnevno sa najmanje još dva nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze, a nakon randomizacije pacijenata 1:1 nastavili ili terapiju lopinavir (+) ritonavir 2 tablete dva puta dnevno (n=174 i n=178 istim redosledom) ili u grupi u kojoj je lopinavir (+) ritonavir zamenjen sa raltegravirom od 400 mg dva puta dnevno (n=174 odnosno n=176). Pacijenti koji nisu odgovorili na prethodno lečenje 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 lekovima lopinavir (+) ritonavir. U obe studije, u 24. nedelji, supresija broja HIV RNK kopija na manje od 50 kopija/mL je održavana u 84,4% pacijenata u grupi koja je primala raltegravir, nasuprot 90,6% u grupi koja je primala lopinavir (+) ritonavir, (prerani prekid = neuspelo lečenje). Videti odeljak 4.4 za informacije o potrebi da se primeni raltegravir sa druga dva leka.

Odrasli pacijenti koji nisu prethodno lečeni (400 mg dva puta dnevno)

STARTMRK (multicentrično, randomizovano, dvostruko-slepo, aktivno kontrolisano ispitivanje) je procenjivalo bezbednost i antiretrovirusnu efikasnost raltegravira 400 mg dva puta dnevno, u odnosu na efavirenz 600 mg uveče pre spavanja, u kombinaciji sa emtricitabinom (+) tenofovir dizoproksil-fumaratom, kod pacijenata inficiranih HIV-om koji nisu prethodno lečeni i kod kojih je broj HIV RNK > 5000 kopija/mL. Randomizacija je izvršena na osnovu skrininga prema koncentraciji virusa HIV RNK ($\leq$ 50000 kopija/mL; i > 50000 kopija/mL) i na osnovu hepatitis B ili C statusa (pozitivan ili negativan).

Demografske karakteristike pacijenata (pol, starost i rasa) i početne karakteristike bile su uporedive između grupe koja je primala raltegravir 400 mg dva puta dnevno i grupe koja je primala efavirenz 600 mg uveče pred spavanje.

Rezultati 48-nedeljne i 240-nedeljne analize

Uzimajući u obzir primaran parametar praćenja efikasnosti, odnos pacijenata kod kojih je broj kopija HIV RNK bio manji od 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% sa odgovarajućim 95% intervalom poverenja (-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 lečenje (raltegravir - efavirenz) bila je 9,5%, sa odgovarajućim 95% intervalom poverenja (1,7; 17,3). Rezultati (48. i 240. nedelja) primene preporučene doze raltegravira 400 mg dva puta dnevno iz STARTMRK studije prikazani su u Tabeli 3.

Tabela 3

Rezultati ispitivanja efikasnosti u 48. i 240. nedelji

STARTMRK studija	48 nedelja		240 nedelja	
Parametar	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 [†] Početne karakteristike [‡]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
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 [†] Početne karakteristike [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
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 = neuspelo lečenje: 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 neuspeh je prenesen za procenat < 50 i < 400 kopija/mL. Za prosečne promene vrednosti CD4, kod neuspelog virusološkog odgovora preneseni su početni nalazi.

Napomena: Analiza je izvršena na osnovu svih raspoloživih podataka.

Isentress i efavirenz su primenjeni sa emtricitabinom (+) tenofovirom.

Odrasli pacijenti koji prethodno nisu lečeni (1200 mg [2 x 600 mg] jednom dnevno)

U studiji ONCEMRK (multicentrično, randomizovano, dvostruko-slepo, aktivno kontrolisano ispitivanje; Protokol 292) procenjivani su bezbednost i antiretrovirusna efikasnost raltegravira u dozi od 1200 mg jednom dnevno + emtricitabin (+) tenofovir dizoproksil-fumarat u odnosu na raltegravir u dozi od 400 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa emtricitabinom (+) tenofovir dizoproksil-fumaratom kod pacijenata sa HIV infekcijom koji prethodno nisu bili lečeni i kod kojih je broj HIV RNK > 1000 kopija/mL.

Randomizacija je izvršena na osnovu skrininga prema koncentraciji virusa HIV RNK (≤ 100000 kopija/mL i > 100000 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 1200 mg jednom dnevno i grupe koja je primala raltegravir u dozi od 400 mg dva puta dnevno.

Rezultati 48-nedeljne analize i 96-nedeljne analize

Uzimajući u obzir primaran faktor praćenja efikasnosti, odnos pacijenata u kojih je u 48. nedelji postignuta koncentracija HIV RNK < 40 kopija/mL iznosio je 472/531 (88,9%) u grupi koja je primala raltegravir u dozi od 1200 mg jednom dnevno i 235/266 (88,3%) u grupi koja je primala raltegravir u dozi od 400 mg dva puta dnevno. Razlika u odgovoru na terapiju (raltegravir 1200 mg jednom dnevno - raltegravir 400 mg dva puta dnevno) bila je 0,5% sa odgovarajućim 95% intervalom poverenja (-4,2; 5,2), ukazujući na to da raltegravir u dozi od 1200 mg jednom dnevno nije inferioran u odnosu na raltegravir u dozi od 400 mg dva puta dnevno.

Odnos pacijenata kod kojih je u 96. nedelji postignuta koncentracija HIV-RNK < 40 kopija/mL iznosio je 433/531 (81,5%) u grupi koja je primala raltegravir u dozi od 1200 mg jednom dnevno i 213/266 (80,1%) u grupi koja je primala raltegravir u dozi od 400 mg dva puta dnevno. Razlika u terapijskom odgovoru (raltegravir 1200 mg jednom dnevno – raltegravir 400 mg dva puta dnevno) iznosila je 1,5% uz pripadajući 95%-tni CI (-4,4; 7,3). U Tabeli 4 prikazani su ishodi u 48. nedelji i 96. nedelji lečenja u ispitivanju ONCEMRK.

Tabela 4
Rezultati ispitivanja efikasnosti u 48. i 96. nedelji

ONCEMRK studija	48 nedelja		96 nedelja	
	Raltegravir 600 mg (1200 mg jednom dnevno) (N = 531)	Raltegravir 400 mg dva puta dnevno (N = 266)	Raltegravir 600 mg (1200 mg jednom dnevno) (N = 531)	Raltegravir 400 mg dva puta dnevno (N = 266)
Procenat HIV-RNK < 40 kopija/mL (95% CI)				
Svi pacijenti [†]	88,9 (85,9; 91,4)	88,3 (83,9; 91,9)	81,5 (78,0; 84,8)	80,1 (74,8; 84,7)
Početne karakteristike [‡]				
HIV-RNK > 100000 kopija/mL	86,7 (80,0; 91,8)	83,8 (73,4; 91,3)	84,7 (77,5; 90,3)	82,9 (72,0; 90,8)
≤ 100000 kopija/mL	97,2 (94,9; 98,7)	97,7 (94,3; 99,4)	91,9 (88,5; 94,5)	93,0 (89,1; 97,1)
Broj CD4 ≤ 200 ćelija/mm ³	85,1 (74,3; 92,6)	87,9 (71,8; 96,6)	79,0 (66,8; 88,3)	80 (61,4; 92,3)
> 200 ćelija/mm ³	95,6 (93,2; 97,3)	94,5 (90,6; 97,1)	91,4 (88,3; 93,9)	92,2 (87,6; 95,5)
Podtip virusa grupe B	94,6 (91,4; 96,8)	93,7 (89,0; 96,8)	90,0 (86,0; 93,2)	88,9 (83,0; 93,3)
Podtipovi virusa osim grupe B	93,6 (89,1; 96,6)	93,2 (84,9; 97,8)	89,5 (84,1; 93,6)	94,4 (86,2; 98,4)
Srednja vrednost promene broja CD4 ćelija (95% CI), ćelija/mm³				
Svi pacijenti [†]	232 (215, 249)	234 (213, 255)	262 (243, 280)	262 (236, 288)
Početne karakteristike [‡]				
HIV-RNK > 100000 kopija/mL	276 (245, 308)	256 (218, 294)	297 (263, 332)	281 (232, 329)
≤ 100000 kopija/mL	214 (194, 235)	225 (199, 251)	248 (225, 270)	254 (224, 285)
Broj CD4 ≤ 200 ćelija/mm ³	209 (176, 243)	209 (172, 245)	239 (196, 281)	242 (188, 296)
> 200 ćelija/mm ³	235 (216, 255)	238 (214, 262)	265 (245, 286)	265 (237, 294)

Podtip virusa grupe B	232 (209, 254)	240 (213, 266)	270 (245, 296)	267 (236, 297)
Podtipovi virusa osim grupe B	233 (205, 261)	226 (191, 261)	246 (219, 274)	259 (211, 307)

† Prerani prekid = neuspelo lečenje: 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 neuspeh je prenesen za procenat < 40 kopija/mL. Za prosečne promene vrednosti CD4, kod neuspešnog virusološkog odgovora preneseni su početni nalazi.

Raltegravir 1200 mg jednom dnevno i raltegravir 400 mg dva puta dnevno su primenjeni sa emtricitabinom (+) tenofovir dizoproksil-fumaratom.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Kod zdravih dobrovoljaca kojima je data jedna oralna doza raltegravira natašte, lek se brzo resorbuje i dostiže t_{max} oko 3 sata nakon primene doze. PIK i C_{max} raltegravira povećavaju se proporcionalno primenjenoj dozi u rasponu od 100 do 1600 mg. C_{12h} raltegravira povećava se dozno proporcionalno 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.

Posle doziranja dva puta dnevno farmakokinetičko stanje dinamičke ravnoteže se brzo dostiže i to u toku prva 2 dana doziranja. Postoji mala ili nikakva akumulacija u PIK i C_{max} , kao i podaci o neznatnoj akumulaciji u C_{12h} . Nije utvrđena apsolutna bioraspoloživost raltegravira.

Raltegravir u dozi od 1200 mg jednom dnevno takođe se brzo resorbuje i dostiže medijanu T_{max} ~1,5 do 2 sata nakon primene natašte, i ima oštriju krivu resorpcije sa tendencijom za postizanje višeg C_{max} u poređenju sa raltegravirom primenjenim dvaput na dan (1 x 400 mg dva puta na dan). Osim toga, formulacija raltegravira od 600 mg koja se koristi u režimu doziranja od 1200 mg (2 x 600 mg) jednom dnevno ima veću relativnu bioraspoloživost (za 21 do 66%) nego formulacija raltegravira od 400 mg. Nakon što se apsorbuju, obe formulacije raltegravira pokazuju sličnu sistemsku farmakokinetiku. Nakon primene raltegravira u dozi od 1200 mg jednom dnevno, kod pacijenata PIK_{0-24} u stanju dinamičke ravnoteže je iznosio 53,7 h·mikroM, C_{24} je bio 75,6 nanoM, a medijana T_{max} 1,50 sati.

Raltegravir 400 mg dva puta na dan može da se uzima sa ili bez hrane. U pivotalnim studijama bezbednosti i efikasnosti kod pacijenata inficiranih HIV-om raltegravir je primenjivan nezavisno od uzimanja hrane. Primena više doza raltegravira nakon uzimanja obroka sa umerenim sadržajem masti nije uticala na vrednosti PIK raltegravira u klinički značajnom stepenu, a povećanje je iznosilo 13% u poređenju sa davanjem leka natašte. C_{12h} raltegravira bila je za 66% veća, a C_{max} bila je za 5% veća kada je raltegravir dat nakon uzimanja obroka sa umerenim sadržajem masti u poređenju sa davanjem leka natašte. Primena raltegravira nakon uzimanja obroka sa visokim sadržajem masti dovela je do povećanja PIK i C_{max} za približno dva puta i do povećanja C_{12h} za 4,1 puta. Primena raltegravira nakon primene obroka sa malim sadržajem masti dovela je do smanjenja PIK i C_{max} za 46%, odnosno 52%; C_{12h} se nije bitno promenio. Izgleda da hrana povećava farmakokinetičku varijabilnost u odnosu na primenu leka natašte.

Raltegravir tablete od 600 mg (2 x 600 mg jednom dnevno) se mogu primenjivati sa hranom ili bez nje. Ispitivanje dejstva hrane uz primenu jedne doze leka pokazalo je da je dejstvo hrane kod primene doze od 1200 mg jednom dnevno uz obrok sa visokim odnosno niskim sadržajem masti bilo slično ili manje u odnosu na primenu doze od 400 mg dva puta dnevno. Primena obroka sa niskim sadržajem masti sa raltegravirom u dozi od 1200 mg jednom dnevno dovela je do smanjenja PIK_{0-last} za 42%, smanjenja C_{max} za 52% i smanjenja C_{24h} za 16%. Primena obroka sa visokim sadržajem masti dovela je do povećanja PIK_{0-last} za 1,9%, smanjenja C_{max} za 28% i smanjenja C_{24h} za 12%.

Sumarno, postoji značajna varijabilnost u farmakokinetici raltegravira. Za C_{12h} u studijama BENCHMRK 1 i 2 interindividualni koeficijent varijacije (CV) bio je 212%, dok je intraindividualni CV bio 122%. Varijabilnost je mogla nastati zbog istovremene primene sa hranom i drugim lekovima.

Distribucija

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

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

Metabolizam i ekskrecija

Prividno poluvreme eliminacije raltegravira je približno 9 sati, sa kraćom alfa-fazom (~1 sat) koja čini veći deo PIK-a. Posle davanja oralne doze radioobeležnog raltegravira približno 51% i 32% doze se izlučuje fecesom, odnosno urinom. U fecesu je prisutan samo raltegravir, za koji se smatra da je nastao uglavnom posle hidrolize raltegravir-glukuronida koji je izlučen u žuči, što je pokazano u prekliničkim ispitivanjima. U urinu se detektuju dva jedinjenja i to raltegravir i raltegravir-glukuronid koja čine približno 9%, odnosno 23% primenjene doze. U cirkulaciji se najviše nalazi raltegravir koji predstavlja približno 70% ukupne radioaktivnosti, dok je preostali deo radioaktivnosti u plazmi činio 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. Ovi podaci ukazuju na to da je glavni mehanizam klirensa raltegravira kod ljudi glukuronidacija posredovana enzimom UGT1A1.

Polimorfizam UGT1A1

Poređenje 30 pacijenata koji su imali *28/*28 genotip sa 27 pacijenata 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). Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata koji imaju smanjenu aktivnost UGT1A1 kao posledicu genetskog polimorfizma.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Na osnovu studije kod zdravih odraslih dobrovoljaca, u kojoj se poredio uticaj farmaceutskog oblika na bioraspoloživost, tableta za žvakanje i granule za oralnu suspenziju imaju veću bioraspoloživost u poređenju sa tabletom od 400 mg nakon peroralne primene. U ovoj studiji, primena tablete za žvakanje sa obrokom koji ima visok sadržaj masti, doveo je do prosečnog smanjenja PIK-a od 6%, smanjenja C_{max} od 62% i povećanja C_{12h} od 188% u poređenju sa primenom natašte. Primena 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 uticaj hrane na lek u obliku granula za oralnu suspenziju.

U tabeli 5 prikazani su farmakokinetički parametri kod primene 400 mg tableta, tableta za žvakanje i granula za oralnu suspenziju, prema telesnoj masi.

Tabela 5: Farmakokinetički parametri raltegravira u ispitivanju IMPAACT P1066 nakon doziranja navedenog u odeljku 4.2 (izuzev novorođenčadi)

Telesna masa	Formulacija	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.					

Starije osobe

Kod primene raltegravira u dozi od 400 mg dva puta dnevno, nije utvrđen klinički značajan uticaj starosti na farmakokinetiku raltegravira u ispitivanoj starosnoj dobi. Kod primene raltegravira u dozi od 1200 mg (2 x 600 mg) jednom dnevno, nije utvrđen klinički značajan uticaj starosti na farmakokinetiku raltegravira u starosnoj dobi ispitivanoj u ONCEMRK.

Pol, rasa, etničko poreklo i telesna masa

Nisu utvrđene klinički značajne razlike u farmakokinetici leka s obzirom na to da na pol, rasu, etničko poreklo i telesnu masu kod odraslih kod primene raltegravira u dozi od 400 mg dva puta dnevno, pa je utvrđeno da ti parametri nemaju klinički značajan uticaj na farmakokinetiku raltegravira. Za raltegravir primenjen u dozi od 1200 mg (2 x 600 mg) jednom dnevno, populaciona farmakokinetička analiza je takođe pokazala da uticaj pola, rase, etničkog porekla i telesne mase nije klinički značajan.

Oštećenje funkcije bubrega

Renalni klirens nepromenjenog leka predstavlja manje značajan put eliminacije. Kod odraslih, ne postoje klinički značajne razlike u farmakokinetici leka između pacijenata koji imaju tešku bubrežnu insuficijenciju i zdravih pacijenata (videti odeljak 4.2 Sažetka karakteristika leka za Isentress 400 mg primenjen dva puta dnevno). S obzirom na to da nije poznato u kojoj meri se raltegravir može ukloniti dijalizom, treba izbegavati doziranje leka pre dijalize. Nije sprovedeno ispitivanje raltegravira primenjenog u dozi od 1200 mg jednom dnevno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, s obzirom na to da rezultate kod primene tablete u dozi od 400 mg dva puta dnevno ne očekuje se klinički značajan uticaj.

Oštećenje funkcije jetre

Glavni put eliminacije raltegravira je glukuronidacija u jetri. Kod odraslih, ne postoje klinički značajne razlike u farmakokinetici leka između pacijenata sa umerenom hepatičnom insuficijencijom i zdravih ispitanika. Uticaj teškog oštećenja jetre na farmakokinetiku raltegravira nije ispitivan (videti odeljke 4.2 i 4.4 Sažetka karakteristika leka za lek Isentress 400 mg primenjen dva puta dnevno). Nije sprovedeno ispitivanje

raltegravira primenjenog u dozi od 1200 mg jednom dnevno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Međutim, s obzirom na to da rezultate kod primene tablete u dozi od 400 mg dva puta dnevno ne očekuje se klinički značajan uticaj kod blagog i umerenog oštećenja jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinička ispitivanja toksičnosti raltegravira, koja su obuhvatila standardne farmakološke testove za ispitivanje bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, razvojne toksičnosti i juvenilne toksičnosti, sprovedena su na miševima, pacovima, psima i kunićima. Uočeni efekti pri dozama koje su bile dovoljno veće od kliničkih doza ukazuju na to da ne postoji posebna opasnost za ljude.

Mutagenost

Nisu dobijeni dokazi o mutagenosti ili genotoksičnosti u testovima *in vitro* mutageneze na mikroorganizmima (Ames-ov test), *in vitro* testovima u kojima je vršena razgradnja DNK u alkalnoj sredini, kao ni u *in vitro* i *in vivo* ispitivanju aberacija na hromozomima.

Karcinogenost

Ispitivanja karcinogenosti raltegravira na miševima nisu pokazala da lek poseduje karcinogeni potencijal. Pri najvišoj 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 1200 mg jednom dnevno. Kod pacova je uočena pojava tumora (karcinomi 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. Smatra se da su ove neoplazme nastale kao rezultat lokalnog deponovanja i/ili aspiracije leka na mukozu nosa/nazofarinksa tokom oralne primene putem sonde i naknadne hronične iritacije i inflamacije; ovi nalazi najverovatnije imaju ograničen značaj za nameravanu kliničku upotrebu. Kod primene najviše doze koja ne uzrokuje štetne posledice (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL), sistemska izloženost leku je bila slična onoj koja se postiže prilikom primene kliničke doze od 1200 mg jednom dnevno. Standardne studije genotoksičnosti za procenu mutagenosti i klastogenosti bile su negativne.

Razvojna toksičnost

Raltegravir nije ispoljio teratogeni efekat u studijama razvojne toksičnosti kod pacova i kunića. Uočen je blagi porast pojave 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
- Hipromeloza 2910
- Magnezijum-stearat
- Kroskarmeloza-natrijum

Film kojim je obložena tableta

- Laktoza, monohidrat
- Hipromeloza 2910
- Titan-dioksid

- Triacetin
- Gvožđe (III) -oksid, žuti
- Gvožđe (III) -oksid, crni

Tableta takođe može sadržati i karnauba vosak u tragovima.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu, sa sredstvom za sušenje radi zaštite od vlage. U pogledu temperature ne zahtevaju se posebni uslovi čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je polietilenska boca visoke gustine (HDPE) sa polipropilenskim zatvaračem koji deca ne mogu otvoriti, zatvorena zalepljenom zaštitnom folijom, koja sadrži silika-gel kao sredstvo za sušenje.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 boca 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)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima. 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 prve dozvole: 515-01-00500-18-002

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

Datum prve dozvole: 21.11.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2020.