

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Raltegravir Viatris 600 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg raltegravira (u obliku raltegravirkalija).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Žuta tableta oblika kapsule (približne veličine 9,6 mm x 18,6 mm) s konveksnim ukošenim rubom i utisnutom oznakom „RLT” s jedne strane i oznakom „M” s druge.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Raltegravir Viatris 600 mg filmom obložene tablete indicirane su u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika težine najmanje 40 kg (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 5.1 i 5.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Doziranje

Raltegravir Viatris se mora primjenjivati u kombinaciji s drugom aktivnom antiretrovirusnom terapijom (ART) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Odrasli i pedijatrijska populacija

Preporučena doza za odrasle i pedijatrijske bolesnike (tjelesne težine od najmanje 40 kg) je 1200 mg (dvije tablete od 600 mg) jedanput na dan za liječenje bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni ili bolesnika koji su uz inicijalni režim liječenja raltegravirom od 400 mg dvaput na dan ostvarili virusnu supresiju.

Dodatni dostupni oblici i jačine:

Raltegravir je dostupan i u obliku tableta od 400 mg za primjenu dvaput na dan u odraslih, djece i adolescenata zaraženih HIV-om težine najmanje 25 kg. Tablete od 400 mg ne smiju se koristiti u režimu liječenja dozom od 1200 mg jedanput na dan. Raltegravir Viatris je dostupan samo u obliku tableta od 600 mg. Ako je potrebna drugačija doza, treba upotrijebiti drugi dostupan lijek koji sadrži raltegravir.

Raltegravir je za mlađu djecu dostupan u obliku tableta za žvakanje i granula za oralnu suspenziju. Upute za prilagodbu malih doza nalaze se u informacijama o odgovarajućim oblicima lijeka.

Sigurnost i djelotvornost raltegravira u nedonoščadi (< 37 tjedana gestacije) i novorođenčadi male porođajne težine (< 2000 g) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka o primjeni u toj populaciji i ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Starije osobe

Podaci o primjeni raltegravira u starijih osoba su ograničeni (vidjeti dio 5.2). Stoga Raltegravir Viatrix u ovoj populaciji treba primjenjivati uz oprez.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Sigurnost i djelotvornost raltegravira u bolesnika s postojećim teškim poremećajima jetrene funkcije nisu ustanovljene. Stoga Raltegravir Viatrix treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Raltegravir Viatrix 600 mg filmom obložene tablete ne smiju se primjenjivati u djece tjelesne težine manje od 40 kg.

Način primjene

Peroralna primjena.

Raltegravir Viatrix 600 mg tablete mogu se primjenjivati s hranom ili bez nje u dozi od 1200 mg jedanput na dan. Tablete se ne smiju žvakati, drobiti niti lomiti zbog očekivanih promjena u farmakokinetičkom profilu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Bolesnike treba upozoriti da sadašnja antiretrovirusna terapija neće izliječiti HIV infekciju i nije dokazano da ona sprječava prijenos virusa HIV-a na druge krvlju.

Raltegravir ima relativno nisku genetsku barijeru za rezistenciju. Stoga se, kad god je to moguće, raltegravir mora primjenjivati s još dva druga ART-a kako bi se potencijalni izostanak virološkog odgovora i razvoj rezistencije sveli na najmanju moguću mjeru (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni podaci iz kliničkog ispitivanja primjene raltegravira ograničeni su na njegovu kombiniranu primjenu s dva nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze (engl. *nucleotide reverse transcriptase inhibitors*, NRTI) (emtricitabina i tenofovirdizoproksilfumarata).

Depresija

Prijavljena je depresija, uključujući suicidalne ideacije i ponašanja, osobito u bolesnika s depresijom ili psihijatrijskom bolešću u anamnezi. Potreban je oprez u bolesnika s depresijom ili psihijatrijskom bolešću u anamnezi.

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost raltegravira u bolesnika s postojećim teškim poremećajima jetrene funkcije nisu ustanovljene. Stoga raltegravir treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

U bolesnika s već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući kronični hepatitis, su tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije učestaliji poremećaji jetrene funkcije te ih stoga treba nadzirati u skladu sa standardnom praksom. Pojave li se u tih bolesnika znakovi pogoršanja bolesti jetre, mora se razmotriti privremen ili trajan prekid liječenja.

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe kombiniranom terapijom antiretrovirusnim lijekovima izloženi su povećanom riziku za razvoj teških i potencijalno fatalnih jetrenih nuspojava.

Osteonekroza

Iako se smatra da ima više uzroka (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumiranje alkohola, jaku imunosupresiju, povišen indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze bili su prijavljeni posebice u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili u bolesnika izloženih dugotrajnoj kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (engl. *combination anti-retroviral therapy*, CART). Bolesnike treba uputiti da potraže liječničku pomoć osjete li bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika inficiranih virusom HIV-a s teškim imunološkim deficitom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve su se reakcije u pravilu javljale unutar prvih tjedana ili mjeseci nakon početka kombinirane antiretrovirusne terapije. Značajni primjeri su retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i pneumonija izazvana s *Pneumocystis jirovecii* (otprije poznatim kao *Pneumocystis carinii*). Bilo koje simptome upale treba procijeniti i po potrebi započeti liječenje.

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

Atazanavir

Istodobna primjena raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan s atazanavirom rezultirala je povišenim koncentracijama raltegravira u plazmi. Stoga se njihova istodobna primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Tipranavir/ritonavir

Istodobna primjena raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan s tipranavirom/ritonavirirom može sniziti najniže koncentracije raltegravira u plazmi. Stoga se njihova istodobna primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Antacidi

Istodobna primjena raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan s antacidima koji sadrže kalcijev karbonat i aluminij/magnezij rezultirala je sniženim koncentracijama raltegravira u plazmi. Stoga se njihova istodobna primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Snažni induktori enzima koji sudjeluju u metabolizmu djelatnih tvari

Nije ispitivana istodobna primjena snažnih induktora enzima koji sudjeluju u metabolizmu djelatnih tvari (npr. rifampicina) s raltegravirirom u dozi od 1200 mg jedanput na dan, no ona bi mogla sniziti najniže koncentracije raltegravira u plazmi. Stoga se njihova istodobna primjena s raltegravirirom u dozi od 1200 mg jedanput na dan ne preporučuje.

Miopatija i rabdomioliza

Prijavljene su miopatija i rabdomioliza. Primjenjivati uz oprez u bolesnika koji su ranije imali miopatiju ili rabdomiolizu ili imaju neki od predisponirajućih čimbenika, uključujući primjenu drugih lijekova povezanih s tim stanjima (vidjeti dio 4.8).

Teške kožne reakcije i reakcije preosjetljivosti

Teške kožne reakcije koje mogu ugroziti život ili imati smrtni ishod prijavljene su u bolesnika koji uzimaju raltegravir, u većini slučajeva istodobno s 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, sustavnim simptomima i ponekad disfunkcijom pojedinih organa, uključujući i zatajenje jetre. Odmah obustavite primjenu raltegravira i drugih suspektnih lijekova ako se pojave znakovi ili simptomi teških kožnih reakcija ili reakcija preosjetljivosti (primjerice, ali ne i jedino, teški osip ili osip praćen vrućicom, opća malaksalost, umor, bolovi u mišićima ili zglobovima, mjehurići, oralne lezije, konjunktivitis, edem lica, hepatitis, eozinofilija, angioedem). Treba pratiti klinički status uključujući jetrene aminotransferaze te započeti odgovarajuću terapiju. Oklijevanje s obustavom primjene raltegravira ili drugih suspektnih lijekova nakon pojave teškog osipa može dovesti do reakcija opasnih po život.

Osip

Osip se češće javljao u prethodno liječenih bolesnika čije je liječenje uključivalo raltegravir i darunavir u usporedbi s bolesnicima koji su primali raltegravir bez darunavira ili darunavir bez raltegravira (vidjeti dio 4.8)

Natrij

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro, raltegravir je slabi inhibitor transportera organskih aniona (OAT) 1 (IC₅₀ od 109 μM) i OAT3 (IC₅₀ od 18,8 μM). Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan s osjetljivim OAT1 i/ili OAT3 supstratima.

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da raltegravir nije supstrat enzima citokroma P450 (CYP), ne inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A, ne inhibira UDP glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1 i 2B7, ne inducira CYP3A4 niti je inhibitor P-glikoproteina (P-gp), proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na liječenje (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), polipeptidnih transportera organskih aniona (engl. *organic anion-transporting polypeptides*, OATP) OATP1B1, OATP1B3, transportera organskih kationa (engl. *organic cation transporters*, OCT) OCT1 i OCT2, ili proteina za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion protein*, MATE)1 i MATE2-K. Na osnovu ovih podataka ne očekuje se da raltegravir utječe na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati tih enzima ili transportera.

Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* pokazuju da se raltegravir eliminira uglavnom metaboliziranjem putem glukuronidacije posredovane UGT1A1.

Opažene su značajne interindividualne i intraindividualne razlike u farmakokinetici raltegravira.

Učinak raltegravira na farmakokinetiku drugih lijekova

U ispitivanjima interakcija djelatnih tvari s raltegravirom u dozi od 400 mg dvaput na dan raltegravir nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku etravirina, maraviroka, tenofoviridizoproksilfumarata, hormonskih kontraceptiva, metadona, midazolama ili boceprevira. Ovi nalazi mogu se primijeniti i na raltegravir u dozi od 1200 mg jedanput na dan te nije potrebno prilagođavati dozu ovih lijekova.

U nekim je ispitivanjima istodobna primjena raltegravir tableta od 400 mg dvaput na dan i darunavira dovela do blagog, ali ne i klinički značajnog sniženja koncentracija darunavira u plazmi. S obzirom na opseg učinka zapaženog kod primjene raltegravir tableta od 400 mg dvaput na dan, očekuje se da učinak raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan na koncentracije darunavira u plazmi vjerojatno neće biti klinički značajan.

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku raltegravira

Induktori enzima koji sudjeluju u metabolizmu djelatnih tvari

Utjecaj lijekova koji su snažni induktori UGT1A1, kao što je rifampicin, na raltegravir u dozi od 1200 mg jedanput na dan nije poznat, no njihova istodobna primjena vjerojatno će sniziti najniže koncentracije raltegravira, s obzirom na to da je kod istodobne primjene s raltegravirom od 400 mg dvaput na dan zapaženo sniženje najnižih koncentracija raltegravira. Stoga se istodobna primjena s raltegravirom u dozi od 1200 mg jedanput na dan ne preporučuje. Nije poznat utjecaj drugih snažnih induktora enzima koji sudjeluju u metabolizmu djelatnih tvari, poput fenitoina i fenobarbitala, na UGT1A1 pa se njihova istodobna primjena s raltegravirom u dozi od 1200 mg jedanput na dan ne preporučuje. U ispitivanjima interakcija djelatnih tvari efavirenz nije imao klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan. Stoga se drugi manje snažni induktori (npr. efavirenz, nevirapin, rifabutin, glukokortikoidi, gospina trava, pioglitazon) mogu primjenjivati s preporučenom dozom raltegravira.

Inhibitori UGT1A1

Istodobna primjena atazanavira i raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan značajno je povisila koncentracije raltegravira u plazmi. Stoga se istodobna primjena raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan i atazanavira ne preporučuje.

Antacidi

Istodobna primjena raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan s antacidima koji sadrže aluminij/magnezij i kalcijev karbonat vjerojatno će dovesti do klinički značajnog sniženja najnižih koncentracija raltegravira u plazmi. S obzirom na ove nalaze, istodobna primjena antacida koji sadrže aluminij/magnezij i kalcijev karbonat s raltegravirom u dozi od 1200 mg jedanput na dan se ne preporučuje.

Lijekovi koji povisuju želučani pH

Populacijska farmakokinetička analiza provedena u ispitivanju ONCEMRK (Protokol 292) pokazala je da istodobna primjena raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan s inhibitorima protonske pumpe ili blokatorima H₂-receptora nije dovela do statistički značajnih promjena farmakokinetike raltegravira. Dobiveni su usporedivi rezultati za djelotvornost i sigurnost u prisustvu tih lijekova koji mijenjaju želučani pH i bez njih. Temeljem tih podataka, inhibitori protonske pumpe i blokatori H₂-receptora mogu se primjenjivati istodobno s raltegravirom u dozi od 1200 mg jedanput na dan.

Dodatne napomene

Nisu provedena ispitivanja interakcija djelatnih tvari ritonavira, tipranavira/ritonavira, boceprevira ili etravirina s raltegravirom u dozi od 1200 mg (2 x 600 mg) jedanput na dan. Dok je opseg promjene izloženosti raltegravirom kod istodobne primjene raltegravira od 400 mg dvaput na dan s ritonavirovom, boceprevirom ili etravirinom bio malen, utjecaj tipranavira/ritonavira bio je veći (omjer geometrijskih srednjih vrijednosti C_{trough} = 0,45; omjer geometrijskih srednjih vrijednosti AUC-a = 0,76). Istodobna primjena 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 pokazala su da je istodobna primjena tenofoviridizoproksilfumarata (sastavnice kombinacije emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat) povećala izloženost raltegravirom. Utvrđeno je da kombinacija emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat povećava bioraspoloživost raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan za 12 %, no njezin utjecaj nije klinički značajan. Stoga je dopuštena istodobna primjena emtricitabina/tenofoviridizoproksilfumarata i raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan.

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Provedena su opsežna ispitivanja interakcija djelatnih tvari s raltegravirom u dozi od 400 mg dvaput na dan, dok je s raltegravirom u dozi od 1200 mg jedanput na dan proveden ograničen broj ispitivanja interakcija djelatnih tvari.

Tablica 1 sadrži sve dostupne podatke iz ispitivanja interakcija s preporukama za istodobnu primjenu.

Tablica 1. Podaci o farmakokinetičkim interakcijama

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (mehanizam, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
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 (400 mg dvaput na dan).
atazanavir (raltegravir jednokratna doza od 1200 mg)	raltegravir AUC ↑ 67 % raltegravir C _{24hr} ↑ 26 % raltegravir C _{max} ↑ 16 % (inhibicija UGT1A1)	Istodobna primjena raltegravira (1200 mg jedanput na dan) se ne preporučuje.
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 (400 mg dvaput na dan).
	Ekstrapolirano iz ispitivanja raltegravira od 400 mg dvaput na dan.	Istodobna primjena raltegravira (1200 mg jedanput na dan) se ne preporučuje.
<i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)</i>		
efavirenz (raltegravir jednokratna doza od 400 mg)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C _{12hr} ↓ 21 % raltegravir C _{max} ↓ 36 % (indukcija UGT1A1)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira (400 mg dvaput na dan i 1200 mg jedanput na dan).
efavirenz (raltegravir jednokratna doza od 1200 mg)	raltegravir AUC ↓ 14 % raltegravir C _{24hr} ↓ 6 % raltegravir C _{max} ↓ 9 % (indukcija UGT1A1)	
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 (400 mg dvaput na dan i 1200 mg jedanput na dan) ili etravirina.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (mehanizam, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
<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 je nepoznat) tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C _{24hr} ↓ 13 % tenofovir C _{max} ↓ 23 %	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira (400 mg dvaput na dan i 1200 mg jedanput na dan) ili tenofovir dizoproksil fumarata.
emtricitabin i tenofovir dizoproksil fumarat (raltegravir 1200 mg (2 x 600 mg) jedanput na dan)	Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da je učinak emtricitabina/tenofovir dizoproksil fumarata na farmakokinetiku raltegravira bio minimalan (12 % veća relativna bioraspoloživost) te nije bio statistički ni klinički značajan. (mehanizam interakcije je nepoznat)	
<i>Inhibitori CCR5</i>		
maravirok (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C _{12hr} ↓ 28 % raltegravir C _{max} ↓ 33 % (mehanizam interakcije je nepoznat) maravirok AUC ↓ 14 % maravirok C _{12hr} ↓ 10 % maravirok C _{max} ↓ 21 %	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira (400 mg dvaput na dan i 1200 mg jedanput na dan) ili maraviroka.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (mehanizam, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
ANTIMIKROBNI LIJEKOVI		
<i>Antimikobakterijski lijekovi</i>		
rifampicin (raltegravir jednokratna doza od 400 mg)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C _{12hr} ↓ 61 % raltegravir C _{max} ↓ 38 % (indukcija UGT1A)	Rifampicin snižava razine raltegravira u plazmi. Ako je istodobna primjena s rifampicinom neizbježna, može se razmotriti udvostručenje doze raltegravira (vidjeti dio 4.4).
	Ekstrapolirano iz ispitivanja raltegravira od 400 mg dvaput na dan.	Istodobna primjena raltegravira (1200 mg jedanput na dan) se ne preporučuje.
SEDATIV		
midazolam (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C _{max} ↑ 3 %	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira (400 mg dvaput na dan i 1200 mg jedanput na dan) ili midazolama. Ovi rezultati pokazuju da raltegravir nije ni induktor ni inhibitor CYP3A4 i stoga se ne očekuje da utječe na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati CYP3A4.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (mehanizam, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
ANTACIDI KOJI SADRŽE KATIONE METALA		
<p>antacid s aluminijevim i magnezijevim hidroksidom (raltegravir 400 mg dvaput na dan)</p>	<p>raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C_{12 hr} ↓ 63 % raltegravir C_{max} ↓ 44 %</p> <p><u>2 sata prije raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C_{12 hr} ↓ 56 % raltegravir C_{max} ↓ 51 %</p> <p><u>2 sata nakon raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C_{12 hr} ↓ 57 % raltegravir C_{max} ↓ 24 %</p> <p><u>6 sati prije raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C_{12 hr} ↓ 50 % raltegravir C_{max} ↓ 10 %</p> <p><u>6 sati nakon raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C_{12 hr} ↓ 49 % raltegravir C_{max} ↓ 10 %</p> <p>(kelacija kationa metala)</p>	<p>Antacidi koji sadrže aluminij i magnezij snižavaju koncentraciju raltegravira u plazmi. Istodobna primjena raltegravira (400 mg dvaput na dan i 1200 mg jedanput na dan) s antacidima koji sadrže aluminij i/ili magnezij se ne preporučuje</p>
<p>antacid s aluminijevim i magnezijevim hidroksidom (raltegravir jednokratna doza od 1200 mg)</p>	<p><u>12 sati nakon raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 14 % raltegravir C_{24 hr} ↓ 58 % raltegravir C_{max} ↓ 14 %</p> <p>(kelacija iona metala)</p>	
<p>antacid s kalcijevim karbonatom (raltegravir 400 mg dvaput na dan)</p>	<p>raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C_{12 hr} ↓ 32 % raltegravir C_{max} ↓ 52 %</p> <p>(kelacija kationa metala)</p>	<p>Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira (samo za 400 mg dvaput na dan).</p>

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (mehanizam, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
antacid s kalcijevim karbonatom (raltegravir jednokratna doza od 1200 mg)	raltegravir AUC ↓ 72 % raltegravir C _{24 hr} ↓ 48 % raltegravir C _{max} ↓ 74 % <u>12 sati nakon raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C _{24 hr} ↓ 57 % raltegravir C _{max} ↓ 2 % (kelacija iona metala)	Istodobna primjena raltegravira (1200 mg jedanput na dan) se ne preporučuje.
Drugi KATIONI METALA		
solii željeza	Očekivano: Raltegravir AUC ↓ (kelacija kationa metala)	Kada se soli željeza daju istovremeno s raltegravinom, očekuje se da će sniziti njegovu koncentraciju u plazmi; uzimanje soli željeza najmanje dva sata nakon primjene raltegravira može ograničiti ovaj učinak.
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 topljivost)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira (400 mg dvaput na dan i 1200 mg jedanput na dan).
famotidin (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C _{12 hr} ↑ 6 % raltegravir C _{max} ↑ 60 % (povećana topljivost)	
lijekovi koji mijenjaju želučani pH inhibitori protonske pumpe (npr. omeprazol), blokatori H2-receptora (npr. famotidin, ranitidin, cimetidin) (raltegravir 1200 mg)	Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da je utjecaj lijekova koji mijenjaju želučani pH na farmakokinetiku raltegravira bio minimalan (8,8 % manja relativna bioraspoloživost) te nije bio statistički ni klinički značajan. (povećana topljivost djelatne tvari)	

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (mehanizam, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
etinilestradiol norelgestromin (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	etinilestradiol AUC ↓ 2 % etinilestradiol C _{max} ↑ 6 % norelgestromin AUC ↑ 14 % norelgestromin C _{max} ↑ 29 %	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira (400 mg dvaput na dan i 1200 mg jedanput na dan) ili hormonskih kontraceptiva (na bazi estrogena i/ili progesterona).
OPIOIDNI ANALGETICI		
metadon (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira (400 mg dvaput na dan i 1200 mg jedanput na dan) ili metadona.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan u trudnica. Velika količina podataka o trudnicama koje su bile izložene raltegraviru u dozi od 400 mg dvaput na dan tijekom prvog tromjesečja (više od 1000 prospektivnih ishoda trudnoće) ne ukazuje na malformativnu toksičnost. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Umjerena količina podataka o trudnicama koje su bile izložene raltegraviru u dozi od 400 mg dvaput na dan tijekom drugog i/ili trećeg tromjesečja (između 300 i 1000 prospektivnih ishoda trudnoće) ne ukazuje na povećan rizik od fetoneonatalne toksičnosti.

Ne preporučuje se primjena raltegravira u dozi od 1200 mg u trudnoći.

Registar trudnica koje su u trudnoći liječene antiretrovirusnim lijekovima

Radi praćenja ishoda trudnoća za majku i fetus u bolesnica kojima je tijekom trudnoće nepažnjom primijenjen raltegravir uspostavljen je Registar trudnica koje su u trudnoći liječene antiretrovirusnim lijekovima. Pozivaju se liječnici da takve bolesnice prijave u registar.

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

Dojenje

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

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

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

Plodnost

Nisu opaženi učinci 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 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U nekih bolesnika koji su kao dio režima liječenja primali raltegravir prijavljena je omaglica. Omaglica može utjecati na sposobnost nekih bolesnika da upravljaju vozilima i rade sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U randomiziranim kliničkim ispitivanjima raltegravir u dozi od 400 mg dvaput na dan primjenjivao se u kombinaciji s fiksnim ili optimiziranim osnovnim režimom liječenja u prethodno neliječenih (N = 547) i prethodno liječenih (N = 462) odraslih bolesnika do 96 tjedana. Osim toga, 531 prethodno neliječeni odrasli bolesnik primao je raltegravir u dozi od 1200 mg jedanput na dan u kombinaciji s emtricitabinom i tenofoviridizoproksilfumaratom do 96 tjedana. Vidjeti dio 5.1.

Najčešće prijavljivane nuspojave tijekom liječenja bile su glavobolja, mučnina i bol u abdomenu. Najčešće prijavljivane ozbiljne nuspojave bile su sindrom imunološke rekonstitucije i osip. U kliničkim su ispitivanjima stope prekida liječenja raltegravirom zbog nuspojava iznosile 5 % ili manje.

Manje često prijavljivana ozbiljna nuspojava nakon stavljanja u promet raltegravira u dozi od 400 mg dvaput na dan bila je rabdomioliza.

Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave koje su ispitivači smatrali uzročno povezanim s primjenom raltegravira (samog ili u kombinaciji s drugim ART-om), kao i nuspojave utvrđene nakon stavljanja lijeka u promet, navedene su prema klasifikaciji organskih sustava. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave Raltegravir (sam ili u kombinaciji s drugim ART-om)
Infekcije i infestacije	manje često	genitalni herpes, folikulitis, gastroenteritis, herpes simplex, infekcija virusom herpesa, herpes zoster, influenza, apsces limfnih čvorova, mollusca contagiosa, nazofaringitis, infekcije gornjeg respiratornog trakta
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	manje često	kožni papilomi
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	anemija, sideropenična anemija, bol u limfnom čvoru, limfadenopatija, neutropenija, trombocitopenija

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave Raltegravir (sam ili u kombinaciji s drugim ART-om)
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	sindrom imunološke rekonstitucije, preosjetljivost na lijekove, preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	često manje često	smanjen apetit kaheksija, diabetes mellitus, dislipidemija, hiperkolesterolemija, hiperglikemija, hiperlipidemija, hiperfagija, pojačan apetit, polidipsija, poremećaj masnog tkiva
Psihijatrijski poremećaji	često manje često	neobičajeni snovi, insomnia, noćne more, neobičajeno ponašanje, depresija mentalni poremećaj, pokušaj suicida, anksioznost, stanje konfuzije, depresivno raspoloženje, teški oblik depresije, umjerena insomnia, promjena raspoloženja, napadaj panike, poremećaj spavanja, suicidalne ideacije, suicidalno ponašanje (osobito u bolesnika s psihijatrijskom bolešću u anamnezi)
Poremećaji živčanog sustava	često manje često	omaglica, glavobolja, psihomotorička hiperaktivnost amnezija, sindrom karpalnog kanala, kognitivni poremećaj, poremećaj pažnje, posturalna omaglica, disgeuzija, hipersomnija, hipoestezija, letargija, poremećaj pamćenja, migrena, periferna neuropatija, parestezija, somnolencija, tenzijska glavobolja, tremor, loša kvaliteta sna
Poremećaji oka	manje često	oštećenje vida
Poremećaji uha i labirinta	često manje često	vertigo tinitus
Srčani poremećaji	manje često	palpitacije, sinusna bradikardija, ventrikularne ekstrasistole
Krvožilni poremećaji	manje često	navale vrućine, hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	manje često	disfonija, epistaksa, nazalna kongestija

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave Raltegravir (sam ili u kombinaciji s drugim ART-om)
Poremećaji probavnog sustava	često manje često	distenzija abdomena, bol u abdomenu, dijareja, flatulencija, mučnina, povraćanje, dispepsija gastritis, nelagoda u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, osjetljivost abdomena, nelagoda u anorektalnom području, konstipacija, suha usta, nelagoda u epigastriju, erozivni duodenitis, eruktacija, gastroezofagealna refluksna bolest, gingivitis, glositis, odinofagija, akutni pankreatitis, peptički ulkus, krvarenje iz rektuma
Poremećaji jetre i žuči	manje često	hepatitis, hepatička steatoza, alkoholni hepatitis, zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često manje često	osip akne, alopecija, akneiformni dermatitis, suha koža, eritem, gubitak potkožnog masnog tkiva s lica, hiperhidroza, lipoatrofija, stečena lipodistrofija, lipohipertrofija, noćno znojenje, prurigo, pruritus, generalizirani pruritus, makularni osip, makulopapularni osip, osip s pruritusom, kožne lezije, urtikarija, kseroderma, Stevens-Johnsonov sindrom, osip izazvan lijekom uz eozinofiliju i sustavne simptome (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	artralgija, artritis, bol u leđima, bol u slabinama, bol u kostima i mišićima, mialgija, bol u vratu, osteopenija, bol u ekstremitetima, tendinitis, rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	zatajenje bubrega, nefritis, nefrolitijaza, nikturija, bubrežna cista, oštećenje funkcije bubrega, tubulointersticijski nefritis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	erektilna disfunkcija, ginekomastija, simptomi menopauze
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često manje često	astenija, umor, pireksija nelagoda u prsima, zimica, edem lica, nakupljanje masnog tkiva, osjećaj nerveze, malaksalost, submandibularna nakupina, periferni edem, bol

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave Raltegravir (sam ili u kombinaciji s drugim ART-om)
Pretrage	često	povišena alanin aminotransferaza, atipični limfociti, povišena aspartat aminotransferaza, povišeni trigliceridi u krvi, povišene lipaze, povišena pankreatična amilaza u krvi
	manje često	smanjen apsolutni broj neutrofila, povišena alkalna fosfataza, sniženi albumin u krvi, povišena amilaza u krvi, povišen bilirubin u krvi, povišen kolesterol u krvi, povišen kreatinin u krvi, povišene vrijednosti glukoze u krvi, povišene vrijednosti dušika iz ureje u krvi, povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze, povišene vrijednosti glukoze natašte, glukoza u urinu, povišene vrijednosti lipoproteina visoke gustoće, povećan međunarodni normalizirani omjer (INR), povišene vrijednosti lipoproteina niske gustoće, smanjen broj trombocita, eritrociti u urinu, povećan opseg struka, porast tjelesne težine, smanjen broj bijelih krvnih stanica
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	manje često	slučajno predoziranje

Opis odabranih nuspojava

U ispitivanjima primjene raltegravira u dozi od 400 mg dvaput na dan provedenima u prethodno liječenih i još neliječenih bolesnika, koji su započeli liječenje raltegravinom u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima, prijavljeni su slučajevi raka. Vrste i stope pojedinih specifičnih vrsta raka bile su u okviru očekivanih za populaciju s izraženom imunodeficijencijom. U tim su ispitivanjima skupine koje su primale raltegravir i skupine koje su primale usporedne lijekove imale sličan rizik za razvoj raka.

U bolesnika koji su liječeni raltegravinom opažena su odstupanja u laboratorijskim nalazima kreatin kinaze 2. do 4. stupnja. Prijavljene su miopatija i rabdomioliza. Lijek treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji su imali miopatiju ili rabdomiolizu ili imaju bilo koji od predisponirajućih faktora, uključujući druge lijekove čija je primjena povezana s tim stanjima (vidjeti dio 4.4).

Prijavljene su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s opće prihvaćenim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili onih izloženih dugotrajnoj kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

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

Zabilježen je najmanje jedan ozbiljan slučaj za svaku od sljedećih kliničkih nuspojava: genitalni herpes, anemiju, sindrom imunološke rekonstitucije, depresiju, mentalni poremećaj, pokušaj suicida, gastritis, hepatitis, zatajenje bubrega, slučajno predoziranje.

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

Bolesnici koji su istodobno inficirani virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

U kliničkim je ispitivanjima sudjelovalo 79 bolesnika istodobno inficiranih virusom hepatitisa B, 84 bolesnika istodobno inficirana virusom hepatitisa C i 8 bolesnika istodobno inficiranih virusom hepatitisa B i C koji su liječeni raltegravinom u kombinaciji s drugim lijekovima za HIV-1. Sigurnosni profil raltegravira općenito je bio sličan u bolesnika istodobno inficiranih virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C i u bolesnika koji nisu istodobno inficirani virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C, premda su odstupanja vrijednosti AST-a i ALT-a bila nešto viša u podskupini bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C.

Nakon 96 tjedana su u prethodno liječenih bolesnika odstupanja u laboratorijskim nalazima AST-a, ALT-a i ukupnog bilirubina 2. ili višeg stupnja koja su predstavljala pogoršanje u odnosu na početne vrijednosti zabilježena u 29 %, 34 % odnosno 13 % bolesnika s istodobnom infekcijom koji su liječeni raltegravinom, u usporedbi s 11 %, 10 % odnosno 9 % svih ostalih bolesnika koji su liječeni raltegravinom. Nakon 240 tjedana su, u bolesnika koji do tada nisu bili liječeni, odstupanja u laboratorijskim nalazima AST-a, ALT-a i ukupnog bilirubina 2. ili višeg stupnja koja su predstavljala pogoršanje u odnosu na početne vrijednosti zabilježena u 22 %, 44 % odnosno 17 % bolesnika s istodobnom infekcijom koji su liječeni raltegravinom, u odnosu na 13 %, 13 % odnosno 5 % svih ostalih bolesnika liječenih raltegravinom.

Pedijatrijska populacija

Raltegravir Viatrix 600 mg filmom obložene tablete nisu se ispitivale u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Djeca i adolescenti u dobi od 2 do 18 godina

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

U tih su 96 djece i adolescenata učestalost, vrsta i težina nuspojava povezanih s djelatnom tvari tijekom 48 tjedana bile usporedive s onima opaženima u odraslih.

Jedan je pedijatrijski bolesnik imao kliničke nuspojave povezane s djelatnom tvari: psihomotoričku hiperaktivnost 3. stupnja, neuobičajeno ponašanje i insomniju. Jedan je bolesnik imao ozbiljan alergijski osip 2. stupnja povezan s djelatnom tvari.

U jednog su bolesnika zabilježena odstupanja laboratorijskih vrijednosti povezanih s primjenom djelatne tvari, AST-a 4. stupnja i ALT-a 3. stupnja, koja su se smatrala ozbiljnima.

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

Raltegravir dvaput na dan je, u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima u ispitivanju IMPAACT P1066, ispitan i u 26 dojenčadi i male djece u dobi od 4 tjedna do manje od 2 godine inficirane virusom HIV-1 (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

U tih su 26 dojenčadi i male djece učestalost, vrsta i težina nuspojava povezanih s primjenom djelatne tvari tijekom 48 tjedana bile usporedive s onima opaženima u odraslih.

Jedan je bolesnik imao ozbiljan alergijski osip 3. stupnja povezan s primjenom djelatne tvari, koji je doveo do prekida liječenja.

Novorođenčad izložena virusu HIV -1

Novorođenčad koja je mogla sudjelovati u ispitivanju IMPAACT P1110 (vidjeti dio 5.2) trebala je imati gestacijsku dob od najmanje 37 tjedana i tjelesnu težinu od najmanje 2 kg. Šesnaest (16) novorođenčadi primilo je 2 doze raltegravira u prva 2 tjedna života, dok je 26 novorođenčadi primalo lijek svakodnevno tijekom 6 tjedana; sva je novorođenčad bila praćena 24 tjedna. Nije bilo kliničkih štetnih događaja povezanih s primjenom djelatne tvari, ali su zabilježena tri laboratorijska štetna događaja povezana s primjenom djelatne tvari (jedan slučaj prolazne neutropenije 4. stupnja u ispitanika koji je primao terapiju za prevenciju prijenosa infekcije s majke na dijete [engl. *prevention of mother to child transmission*, PMTCT] koja je sadržavala zidovudin, i dva slučaja povišenih vrijednosti bilirubina [jedan slučaj 1. stupnja i jedan slučaj 2. stupnja], koja se nisu smatrala ozbiljnima i nisu zahtijevala specifičnu terapiju).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nema specifičnih podataka o liječenju predoziranja raltegravinom.

U slučaju predoziranja uputno je primijeniti uobičajene suportivne mjere, npr. uklanjanje neapsorbiranog lijeka iz gastrointestinalnog trakta, praćenje bolesnikova kliničkog stanja (uključujući i EKG) te po potrebi uvođenje suportivne terapije. Treba uzeti u obzir da se u kliničkom liječenju raltegravir primjenjuje u obliku kalijeve soli. Nije poznato do koje se mjere raltegravir može odstraniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija, inhibitori integraze, ATK oznaka: J05AJ01.

Mehanizam djelovanja

Raltegravir je inhibitor prijenosa lanca integraze, aktivan protiv virusa humane imunodeficijencije (HIV-1). Raltegravir inhibira katalitičku aktivnost integraze, enzima kojeg kodira HIV, a koji je nužan za replikaciju virusa. Inhibicija integraze sprječava kovalentno umetanje, odnosno integraciju, genoma HIV-

a u genom stanice domaćina. Genomi HIV-a koji se ne uspiju integrirati ne mogu upravljati stvaranjem novih infektivnih čestica virusa tako da inhibicija integracije sprječava širenje virusne infekcije.

Antivirusna aktivnost *in vitro*

U kulturama humanih T-limfoidnih stanica, inficiranih sojem H9IIIB virusa HIV-1, prilagođenim za staničnu liniju, raltegravir je u koncentracijama od 31 ± 20 nM izvršio 95 %-tnu inhibiciju (IC_{95}) replikacije virusa HIV-1 (u odnosu na netretiranu, virusom inficiranu kulturu). Dodatno, raltegravir je inhibirao replikaciju virusa u mitogeno aktiviranim kulturama mononuklearnih stanica iz humane periferne krvi, inficiranih različitim, primarno kliničkim, izolatima virusa HIV-1, uključujući izolate 5 podtipova virusa koji nisu skupine B i izolate rezistentne na inhibitore reverzne transkriptaze i inhibitore proteaze. Prilikom procjene jednog ciklusa infekcije raltegravir je inhibirao infekciju 23 izolata HIV-a koji su predstavljali 5 podtipova virusa koji nisu skupine B i 5 cirkulirajućih rekombinantnih oblika, s vrijednostima IC_{50} u rasponu od 5 do 12 nM.

Rezistencija

Većina virusa izoliranih iz bolesnika koji nisu odgovarali na liječenje raltegravinom imala je visok stupanj rezistencije na raltegravir zbog pojave dvije ili više mutacija u integrazi. Većina ih je imala karakterističnu mutaciju na aminokiselini 155 (N155 promijenjen u H), aminokiselini 148 (Q148 se mijenja u H, K ili R) ili aminokiselini 143 (Y143 promijenjen 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 osjetljivost virusa na raltegravir, koja se dodatno smanjuje ako su prisutne i druge mutacije. Faktori koji umanjuju vjerojatnost 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 prijenosa 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, te jednu ili više mutacija koje uzrokuju rezistenciju na raltegravir mogli bi imati i klinički značajnu rezistenciju na dolutegravir.

Kliničko iskustvo

Dokazi djelotvornosti raltegravira temeljili su se na analizama podataka nakon 96 tjedana iz dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja (BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2, protokoli 018 i 019) u odraslih bolesnika inficiranih virusom HIV-1 koji su prethodno liječeni antiretrovirusnim lijekovima, na analizi podataka prikupljenih nakon 240 tjedana randomiziranog, dvostruko slijepog, aktivnim lijekom kontroliranog kliničkog ispitivanja (STARTMRK, Protokol 021) u odraslih bolesnika inficiranih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima te na analizi podataka prikupljenih nakon 96 tjedana iz randomiziranog, dvostruko slijepog, aktivnim lijekom kontroliranog ispitivanja (ONCEMRK, Protokol 292) u odraslih bolesnika inficiranih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima.

Djelotvornost

Prethodno liječeni odrasli bolesnici (400 mg dvaput na dan)

U ispitivanjima BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2 (multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja) ocjenjivale su se sigurnost i antiretrovirusna aktivnost raltegravira u dozi od 400 mg dvaput na dan naspram placeba, u kombinaciji s optimiziranom osnovnom terapijom (OBT) u bolesnika zaraženih HIV-om u dobi od 16 ili više godina, a u kojih je dokumentirana rezistencija na barem 1 djelatnu tvar iz svake od 3 skupine antiretrovirusnih lijekova (NRTI, NNRTI, PI).

Prije randomizacije ispitivač je svakom bolesniku odredio OBT na temelju prethodnog liječenja i rezultata početnih genotipskih i fenotipskih testova rezistencije virusa.

Demografska obilježja (spol, dob i rasa) i početne karakteristike bolesnika u skupini koja je primala raltegravir 400 mg dvaput na dan bili su usporedivi u onih bolesnika koji su primali placebo. Bolesnici su prethodno liječeni s 12 antiretrovirusnih lijekova u trajanju od 10 godina (medijan). OBT je obuhvaćala medijan primjene 4 ART-a.

Rezultati analiza 48. i 96. tjedna

U Tablici 2 prikazani su dugotrajni ishodi (48. i 96. tjedan) liječenja bolesnika koji su primali preporučenu dozu raltegravira 400 mg dvaput na dan, iz objedinjenih ispitivanja BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2.

Tablica 2. Ishod djelotvornosti 48. i 96. tjedna

Objedinjeni podaci BENCHMRK 1 i 2	48 tjedana		96 tjedana	
	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)
Postotak s < 400 HIV-RNK kopija/ml (95 % CI)				
Svi bolesnici†	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Početne karakteristike‡				
HIV-RNA > 100 000 kopija/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
HIV-RNA ≤ 100 000 kopija/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
Broj CD4 stanica > 50 i ≤ 200 stanica/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
Broj CD4 stanica > 200 stanica/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Indeks 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 ili više	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Postotak s < 50 HIV-RNK kopija/ml (95 % CI)				
Svi bolesnici†	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Početne karakteristike‡				
HIV-RNA > 100 000 kopija/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
HIV-RNA ≤ 100 000 kopija/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
Broj CD4 stanica > 50 i ≤ 200 stanica/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
Broj CD4 stanica > 200 stanica/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Indeks 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 ili više	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

Objedinjeni podaci BENCHMRK 1 i 2	48 tjedana		96 tjedana	
	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)
Srednja vrijednost promjene broja CD4 stanica (95 % CI), stanica/mm³				
Svi bolesnici‡	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35,63)
Početne karakteristike‡				
HIV-RNA > 100 000 kopija/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
HIV-RNA ≤ 100 000 kopija/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
Broj CD4 stanica > 50 i ≤ 200 stanica/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
Broj CD4 stanica > 200 stanica/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Indeks 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 ili više	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† „Prerani prekid = neuspjelo liječenje”: bolesnici koji su prerano prekinuli liječenje od toga se trenutka smatraju neuspjelo liječenima. Prijavljen je postotak bolesnika koji su odgovorili na liječenje uz pripadajući 95 %-tni interval pouzdanosti (CI).

‡ Za analizu prema prognostičkim faktorima, neuspjeli virološki odgovori preneseni su za postotak < 400 i 50 kopija/ml. Što se tiče srednje vrijednosti promjene broja CD4 stanica, kod neuspjelog virološkog odgovora preneseni su početni nalazi.

§ Indeks genotipske osjetljivosti (GSS) definiran je kao ukupan broj peroralnih ART-a obuhvaćenih optimiziranom osnovnom terapijom (OBT-om) na koje je izolat virusa pojedinog bolesnika iskazao genotipsku osjetljivost na temelju genotipskog testa rezistencije. Enfuvirtid primijenjen kao dio OBT-a u bolesnika koji ga prije nisu primali računao se kao jedna djelatna tvar u sklopu OBT-a. Slično tomu, darunavir primijenjen kao dio OBT-a u bolesnika koji ga prije nisu primali računao se kao jedna djelatna tvar u sklopu OBT-a.

Virološki odgovor na raltegravir od < 50 HIV-RNK kopija/ml (primjena pristupa „prerani prekid = neuspjelo liječenje”) postignut je u 61,7 % bolesnika nakon 16 tjedana, u 62,1 % bolesnika nakon 48 tjedana i u 57,0 % bolesnika nakon 96 tjedana liječenja. U nekih je bolesnika između 16. i 96. tjedna došlo do ponovnog porasta virusnog opterećenja. Faktori povezani s neuspjelim odgovorom na liječenje uključuju visoko virusno opterećenje na početku liječenja i OBT u koju nije uključen najmanje jedan potentni aktivni lijek.

Prelazak na raltegravir (400 mg dvaput na dan)

Ispitivanja SWITCHMRK 1 i 2 (Protokoli 032 i 033) provedena su u bolesnika inficiranih HIV-om koji su primali supresivnu terapiju (na probiru < 50 HIV-RNK kopija/ml; stabilni režim > 3 mjeseca) lopinavirom 200 mg (+) ritonaviro 50 mg, 2 tablete dvaput na dan, uz najmanje dva nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze. Bolesnici su u omjeru 1:1 randomizirani u skupinu koja je nastavila primati lopinavir (+) ritonavir, 2 tablete dvaput na dan (n = 174 odnosno n = 178), ili u skupinu u kojoj je lopinavir (+) ritonavir zamijenjen raltegravirom u dozi od 400 mg dvaput na dan (n = 174 odnosno n = 176). Bolesnici koji nisu odgovorili na prethodno liječenje nisu bili isključeni iz ispitivanja, a broj prethodno primljenih antiretrovirusnih terapija nije bio ograničen.

Ova su ispitivanja obustavljena nakon primarne analize djelotvornosti u 24. tjednu jer nije dokazana neinferiornost raltegravira naspram lopinavir (+) ritonavir. U oba je ispitivanja supresija HIV-RNK u

24. tjednu održana na manje od 50 kopija/ml u 84,4 % bolesnika u skupini koja je primala raltegravir naspram 90,6 % bolesnika u skupini koja je primala lopinavir (+) ritonavir („prerani prekid = neuspjelo liječenje”). Vidjeti dio 4.4 za informacije o potrebi da se raltegravir primjenjuje s dva druga aktivna lijeka.

Odrasli bolesnici koji prethodno nisu liječeni (400 mg dvaput na dan)

U ispitivanju STARTMRK (multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje) ocjenjivale su se sigurnost i antiretrovirusna aktivnost raltegravira u dozi od 400 mg dvaput na dan naspram efavirena u dozi od 600 mg primijenjenim navečer prije spavanja, u kombinaciji s emtricitabinom (+) tenofoviridizoproksilfumaratom u bolesnika s HIV infekcijom s > 5000 HIV-RNK kopija/ml koji prethodno nisu bili liječeni. Randomizacija je bila stratificirana probirom na temelju razine HIV-RNK ($\leq 50\,000$ kopija/ml i > 50 000 kopija/ml) i statusa hepatitisa B ili C (pozitivan ili negativan).

Demografska obilježja (spol, dob i rasa) i početne karakteristike bolesnika u skupini koja je primala raltegravir 400 mg dvaput na dan bili su usporedivi s onima u bolesnika koji su primali efavirenz u dozi od 600 mg navečer prije spavanja.

Rezultati analiza 48. i 240. tjedna

Što se tiče primarnog ishoda djelotvornosti, udio bolesnika u kojih je u 48. tjednu postignuta koncentracija < 50 HIV-RNK kopija/ml iznosio je 241/280 (86,1 %) u skupini koja je primala raltegravir i 230/281 (81,9 %) u skupini koja je primala efavirenz. Razlika u odgovoru na liječenje (raltegravir - efavirenz) iznosila je 4,2 % uz pripadajući 95 %-tni CI (-1,9; 10,3), što pokazuje da raltegravir nije inferioran efavirenz (p-vrijednost za neinferiornost < 0,001). U 240. tjednu razlika u odgovoru na liječenje (raltegravir - efavirenz) iznosila je 9,5 %, uz pripadajući 95 %-tni CI od (1,7; 17,3). U Tablici 3 prikazani su ishodi (48. i 240. tjedna) liječenja bolesnika koji su primali preporučenu dozu raltegravira 400 mg dvaput na dan u ispitivanju STARTMRK.

Tablica 3. Ishod djelotvornosti 48. i 240. tjedna

Ispitivanje STARTMRK	48 tjedana		240 tjedana	
	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)
Postotak s < 50 HIV-RNK kopija/ml (95 % CI)				
Svi bolesnici†	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Početne karakteristike‡				
HIV-RNA > 100 000 kopija/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
HIV-RNA ≤ 100 000 kopija/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
Broj CD4 stanica > 50 i ≤ 200 stanica/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
Broj CD4 stanica > 200 stanica/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Podtip virusa skupine B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Podtipovi virusa osim skupine B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)

Ispitivanje STARTMRK	48 tjedana		240 tjedana	
	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)
Parametar				
Srednja vrijednost promjene broja CD4 stanica (95 % CI), stanica/mm³ (95 % CI)				
Svi bolesnici‡	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Početne karakteristike‡				
HIV-RNA > 100 000 kopija/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
HIV-RNA ≤ 100 000 kopija/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 i ≤ 200 stanica/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 stanica/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Podtip virusa skupine B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Podtipovi virusa osim skupine B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† „Prerani prekid = neuspjelo liječenje”: bolesnici koji su prerano prekinuli liječenje od toga se trenutka smatraju neuspjelo liječenima. Prijavljen je postotak bolesnika koji su odgovorili na liječenje uz pripadajući 95 %-tni interval pouzdanosti (CI).

‡ Za analizu prema prognostičkim faktorima, neuspjeli virološki odgovori preneseni su za postotak < 50 i 400 kopija/ml. Za srednje vrijednosti promjene broja CD4 stanica, kod neuspjelog virološkog odgovora preneseni su početni nalazi.

Napomene: Analiza se temelji na svim dostupnim podacima.

Raltegravir i efavirenz primjenjivali su se s emtricitabinom.

Odrasli bolesnici koji prethodno nisu liječeni (1200 mg [2 x 600 mg] jedanput na dan)

U ispitivanju ONCEMRK (multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje; Protokol 292) ocjenjivale su se sigurnost i antiretrovirusna aktivnost raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan + emtricitabin (+) tenofoviridizoproksilfumarat naspram raltegravira u dozi od 400 mg dvaput na dan u kombinaciji s emtricitabinom (+) tenofoviridizoproksilfumaratom u bolesnika s HIV infekcijom s > 1000 HIV-RNK kopija/ml koji prethodno nisu bili liječeni.

Randomizacija je bila stratificirana probirom na temelju razine HIV-RNK (≤ 100 000 kopija/ml i > 100 000 kopija/ml) i statusa hepatitisa B ili C (pozitivan ili negativan).

Demografska obilježja (spol, dob i rasa) i početne karakteristike bolesnika u skupini koja je primala raltegravir u dozi od 1200 mg jedanput na dan bili su usporedivi s onima u bolesnika koji su primali raltegravir u dozi od 400 mg dvaput na dan.

Rezultati analiza 48.i 96. tjedna

Što se tiče primarnog ishoda djelotvornosti, udio bolesnika u kojih je u 48. tjednu postignuta koncentracija HIV-RNK < 40 kopija/ml iznosio je 472/531 (88,9 %) u skupini koja je primala raltegravir u dozi od 1200 mg jedanput na dan i 235/266 (88,3 %) u skupini koja je primala raltegravir u dozi od 400 mg dvaput na dan. Razlika između liječenja (raltegravir 1200 mg jedanput na dan - raltegravir 400 mg dvaput na dan) iznosila je 0,5 % uz pripadajući 95 %-tni CI (-4,2; 5,2), što dokazuje da raltegravir u dozi od 1200 mg jedanput na dan nije inferioran raltegraviru u dozi od 400 mg dvaput na dan.

Udio bolesnika u kojih je u 96. tjednu postignuta koncentracija HIV-RNK < 40 kopija/ml iznosio je 433/531 (81,5 %) u skupini koja je primala raltegravir u dozi od 1200 mg jedanput na dan i 213/266 (80,1 %) u skupini koja je primala raltegravir u dozi od 400 mg dvaput na dan. Razlika između liječenja

(raltegravir 1200 mg jedanput na dan – raltegravir 400 mg dvaput na dan) iznosila je 1,5 % uz pripadajući 95 %-tni CI (-4,4; 7,3). U Tablici 4 prikazani su ishodi u 48. tjednu i 96. tjednu liječenja u ispitivanju ONCEMRK.

Tablica 4. Ishod djelotvornosti u 48. i 96. tjednu

Ispitivanje ONCEMRK	48 tjedana		96 tjedana	
	Raltegravir 600 mg (1200 mg jedanput na dan) (N = 531)	Raltegravir 400 mg dvaput na dan (N = 266)	Raltegravir 600 mg (1200 mg jedanput na dan) (N = 531)	Raltegravir 400 mg dvaput na dan (N = 266)
Postotak bolesnika s < 40 HIV-RNK kopija/ml (95 % CI)				
Svi bolesnici†	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-RNA > 100 000 kopija/ml	86,7 (80,0; 91,4)	83,8 (73,4; 91,3)	84,7 (77,5; 90,3)	82,9 (72,0; 90,8)
HIV-RNA ≤ 100 000 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 stanica ≤ 200 stanica/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)
Broj CD4 stanica > 200 stanica/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 skupine 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 skupine 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 vrijednost promjene broja CD4 stanica (95 % CI), stanica/mm³ (95 % CI)				
Svi bolesnici†	232 (215, 249)	234 (213, 255)	262 (243, 280)	262 (236, 288)
Početne karakteristike‡				
HIV-RNA > 100 000 kopija/ml	276 (245, 308)	256 (218, 294)	297 (263, 332)	281 (232, 329)
HIV-RNA ≤ 100 000 kopija/ml	214 (194, 235)	225 (199, 251)	248 (225, 270)	254 (224, 285)
Broj CD4 stanica ≤ 200 stanica/mm ³	209 (176, 243)	209 (172, 245)	239 (196, 281)	242 (188, 296)
Broj CD4 stanica > 200 stanica/mm ³	235 (216, 255)	238 (214, 262)	265 (245, 286)	265 (237, 294)
Podtip virusa skupine B	232 (209, 254)	240 (213, 266)	270 (245, 296)	267 (236, 297)
Podtipovi virusa osim skupine B	233 (205, 261)	226 (191, 261)	246 (219, 274)	259 (211, 307)

† „Prerani prekid = neuspjelo liječenje”: bolesnici koji su prerano prekinuli liječenje od toga se trenutka smatraju neuspjelo liječenima. Prijavljen je postotak bolesnika koji su odgovorili na liječenje uz pripadajući 95 %-tni interval pouzdanosti (CI).

‡ Za analizu prema prognostičkim faktorima, neuspjeli virološki odgovori preneseni su za postotak < 40 kopija/ml. Za srednje vrijednosti promjene broja CD4 stanica, kod neuspjelog virološkog odgovora preneseni su početni nalazi.

Raltegravir u dozi od 1200 mg jedanput na dan i raltegravir u dozi od 400 mg dvaput na dan primjenjivali su se s emtricitabinom (+) tenofoviridizoproksilfumaratom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Kako je dokazano u zdravih dobrovoljaca koji su primili jednokratnu oralnu dozu raltegravira natašte, raltegravir se brzo apsorbira, uz t_{max} od približno 3 sata nakon primjene doze. AUC i C_{max} raltegravira

povećavaju se proporcionalno dozi u rasponu doza od 100 mg do 1600 mg. Proporcionalno dozi povećava se i C_{12h} raltegravira u rasponu doza od 100 mg do 800 mg, dok je u rasponu doza od 100 mg do 1600 mg taj porast nešto manji od proporcionalnog. Proporcionalnost doza nije ustanovljena u bolesnika.

Primjenom lijeka dvaput na dan farmakokinetičko stanje dinamičke ravnoteže postiže se brzo, otprilike unutar prva 2 dana primjene. Kumulacija u AUC i C_{max} je mala ili je nema, a opažena je neznatna akumulacija u C_{12h} . Apsolutna bioraspoloživost raltegravira nije ustanovljena.

Raltegravir u dozi od 1200 mg jedanput na dan također se brzo apsorbira, uz medijan T_{max} ~1,5 do 2 sata nakon primjene natašte, te ima oštriju krivulju apsorpcije s tendencijom za postizanje višeg C_{max} u usporedbi s raltegravinom primijenjenim dvaput na dan (1 x 400 mg dvaput na dan). Osim toga, formulacija raltegravira od 600 mg koja se koristi u režimu doziranja od 1200 mg (2 x 600 mg) jedanput na dan ima veću relativnu bioraspoloživost (za 21 do 66 %) nego formulacija raltegravira od 400 mg. Nakon što se apsorbiraju, obje formulacije raltegravira pokazuju sličnu sistemsku farmakokinetiku. Nakon primjene raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan, u bolesnika je AUC_{0-24} u stanju dinamičke ravnoteže iznosio 53,7 h· μ M, C_{24} bio je 75,6 nM, a medijan T_{max} 1,50 sati.

Raltegravir u dozi od 400 mg dvaput na dan može se primijeniti s hranom ili bez nje. U ključnim ispitivanjima sigurnosti i djelotvornosti bolesnici inficirani HIV-om uzimali su raltegravir bez obzira na hranu. Primjena višekratnih doza raltegravira nakon umjereno masnog obroka nije klinički značajno utjecala na AUC raltegravira koji je porastao za 13 % u odnosu na primjenu lijeka natašte. C_{12h} raltegravira bio je 66 % viši, a C_{max} 5 % viši kada je lijek primijenjen nakon umjereno masnog obroka u odnosu na primjenu natašte. Primjena raltegravira nakon obroka s visokim udjelom masti dovela je do približno dvostrukog povećanja AUC-a i C_{max} , dok je C_{12h} porastao 4,1 puta. Primjena raltegravira nakon obroka siromašnog mastima dovela je do pada AUC-a za 46 % i C_{max} za 52 %, a C_{12h} se nije bitno promijenio. Čini se da hrana povećava farmakokinetičku varijabilnost lijeka u odnosu na primjenu natašte.

Raltegravir tablete od 600 mg (2 x 600 mg jedanput na dan) mogu se primjenjivati s hranom ili bez nje. Ispitivanje učinka hrane uz primjenu jedne doze lijeka pokazalo je da su učinci hrane kod primjene doze od 1200 mg jedanput na dan uz obrok s visokim odnosno niskim udjelom masti bili slični ili manji u usporedbi s primjenom doze od 400 mg dvaput na dan. Primjena obroka s niskim udjelom masti s raltegravinom u dozi od 1200 mg jedanput na dan dovela je do smanjenja AUC_{0-last} za 42 %, smanjenja C_{max} za 52 % i smanjenja C_{24h} za 16 %. Primjena obroka s visokim udjelom masti dovela je do povećanja AUC_{0-last} za 1,9 %, smanjenja C_{max} za 28 % i smanjenja C_{24h} za 12 %.

Ukupno je opažena značajna varijabilnost u farmakokinetici raltegravira. Za C_{12h} opažen u ispitivanjima BENCHMRK 1 i 2 koeficijent varijacije (CV) za varijabilnost između različitih ispitanika (interindividualnu varijabilnost) iznosio je 212 %, dok je CV za varijabilnost u pojedinog ispitanika (intraindividualnu varijabilnost) iznosio 122 %. Uzroci varijacija mogu uključivati razlike u istodobnoj primjeni s hranom i drugim lijekovima.

Distribucija

Oko 83 % raltegravira veže se za proteine u ljudskoj plazmi pri rasponu koncentracija od 2 do 10 μ M. Raltegravir s lakoćom prolazi kroz placentu štakorica, ali ne prodire u značajnijoj mjeri u mozak.

U dva ispitivanja u bolesnika inficiranih virusom HIV-1 koji su primali raltegravir u dozi od 400 mg, dvaput na dan raltegravir je bio detektiran u cerebrospinalnoj tekućini. U prvom ispitivanju (n = 18) medijan koncentracije u cerebrospinalnoj tekućini iznosio je 5,8 % (raspon od 1 do 53,5 %) odgovarajuće koncentracije u plazmi. U drugom ispitivanju (n = 16) medijan koncentracije u cerebrospinalnoj tekućini

iznosio je 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 izlučivanje

Prividan poluvijek raltegravira je oko 9 sati, s kraćim poluvijekom alfa faze (~1 sat) koja uvjetuje veći dio AUC-a. Nakon primjene oralne doze raltegravira označenog radioizotopom oko 51 % doze izlučilo se fecesom, a oko 32 % urinom. U fecesu je prisutan samo raltegravir, a njegov je veći dio vjerojatno nastao hidrolizom raltegravir-glukuronida izlučenog u žuči, kao što je opaženo u nekliničkim ispitivanjima na životinjama. U urinu su bila prisutna dva spoja, raltegravir i raltegravir-glukuronid. Raltegravir je predstavljao oko 9 %, a raltegravir-glukuronid oko 23 % doze. Glavni cirkulirajući spoj bio je raltegravir koji je činio oko 70 % ukupne radioaktivnosti. Preostali dio radioaktivnosti u plazmi činio je raltegravir-glukuronid. Ispitivanja sa selektivnim kemijskim inhibitorima izoformi i UDP-glukuronoziltransferazama (UGT) koje izražava cDNK pokazala su da je UGT1A1 glavni enzim odgovoran za stvaranje raltegravir-glukuronida. Ovi podaci ukazuju na to da je glavni mehanizam klirensa raltegravira u ljudi glukuronidacija posredovana enzimom UGT1A1.

Polimorfizam UGT1A1

Usporedba 30 ispitanika s genotipom *28/*28 i 27 ispitanika s genotipom divljeg tipa pokazala je da geometrijska srednja vrijednost omjera (90 % CI) AUC-a iznosi 1,41 (0,96; 2,09), a geometrijska srednja vrijednost omjera C_{12h} 1,91 (1,43; 2,55). Smatra se da nije potrebno prilagođavati dozu lijeka u bolesnika sa smanjenom aktivnošću enzima UGT1A1 zbog genetskog polimorfizma.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Raltegravir Viatrix dostupan je samo u obliku tableta od 600 mg. Ako je potrebna drugačija doza, treba upotrijebiti drugi dostupan lijek koji sadrži raltegravir (vidjeti dio 4.2). Dostupni su i drugi lijekovi s raltegravirom jačine 400 mg, a to su tablete za žvakanje i granule za oralnu suspenziju. Na temelju ispitivanja usporedbe oblika lijeka u zdravih odraslih dobrovoljaca utvrđeno je da tableta za žvakanje i granule za oralnu suspenziju imaju veću bioraspoloživost nakon peroralne primjene u usporedbi s tabletom od 400 mg. Za dodatne informacije o doziranju, pročitajte sažetke opisa svojstava lijeka tih lijekova.

Starije osobe

Kod primjene raltegravira u dozi od 400 mg dvaput na dan, dob nije imala klinički značajnog učinka na farmakokinetiku raltegravira u ispitanom rasponu dobi. Kod primjene raltegravira u dozi od 1200 mg (2 x 600 mg) jedanput na dan, dob nije imala klinički značajnog učinka na farmakokinetiku raltegravira u rasponu dobi ispitanom u ispitivanju ONCEMRK.

Spol, rasa, etničko podrijetlo i tjelesna težina

Nije bilo klinički važnih razlika u farmakokinetici lijeka s obzirom na spol, rasu, etničko podrijetlo i tjelesnu težinu u odraslih kod primjene raltegravira u dozi od 400 mg dvaput na dan te je zaključeno da ti parametri nemaju klinički značajnog učinka na farmakokinetiku raltegravira. Za raltegravir primijenjen u dozi od 1200 mg (2 x 600 mg) jedanput na dan, populacijska farmakokinetička analiza također je pokazala da utjecaj spola, rase, etničkog podrijetla i tjelesne težine nije klinički značajan.

Oštećenje funkcije bubrega

Klirens nepromijenjenog lijeka putem bubrega manje je važan put eliminacije lijeka. U odraslih nije bilo klinički značajne razlike u farmakokinetici lijeka između bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega i zdravih ispitanika (vidjeti dio 4.2). S obzirom da nije poznato u kojoj se mjeri raltegravir može ukloniti

dijalizom, treba izbjegavati doziranje prije dijalize. Nije provedeno ispitivanje raltegravira primijenjenog u dozi od 1200 mg jedanput na dan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, s obzirom na rezultate kod primjene tablete od 400 mg dvaput na dan ne očekuje se klinički značajan učinak.

Oštećenje funkcije jetre

Primarni put eliminacije raltegravira je glukuronidacija u jetri. U odraslih nisu zabilježene klinički značajne razlike u farmakokinetici lijeka između bolesnika s umjerenom insuficijencijom jetre i zdravih ispitanika. Učinak teške insuficijencije jetre na farmakokinetiku raltegravira nije ispitan (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Nije provedeno ispitivanje raltegravira primijenjenog u dozi od 1200 mg jedanput na dan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Međutim, s obzirom na rezultate kod primjene tablete od 400 mg dvaput na dan ne očekuje se klinički značajan učinak kod blagog i umjerenog oštećenja funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička toksikološka ispitivanja raltegravira, uključujući konvencionalna ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, razvojne toksičnosti i juvenilne toksičnosti provedena su na miševima, štakorima, psima i kunićima. Učinci lijeka pri razinama izloženosti dovoljno višima od razina u kliničkoj izloženosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

Mutagenost

U *in vitro* testovima mutogeneze na mikroorganizmima (Amesov test), *in vitro* testovima alkalne elucije radi utvrđivanja oštećenja DNK te *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima kromosomskih aberacija nisu otkriveni znakovi mutagenosti ili genotoksičnosti.

Kancerogenost

U ispitivanju kancerogenosti na miševima nije utvrđen kancerogeni potencijal raltegravira. Pri najvišoj dozi od 400 mg/kg/dan kod ženki i 250 mg/kg dan kod mužjaka, sustavna izloženost bila je slična onoj koja se postiže pri kliničkoj dozi od 1200 mg jedanput na dan. Kod štakora su utvrđeni tumori (planoelularni karcinom) nosa/nazofarinksa, i to kod primjene doza od 300 i 600 mg/kg/dan kod ženki te 300 mg/kg/dan kod mužjaka. Te su novotvorine mogle nastati zbog aspiracije i/ili lokalnog nakupljanja djelatne tvari na sluznici nosa/nazofarinksa tijekom izravne primjene lijeka putem sonde i posljedične kronične iritacije i upale. Ovaj nalaz najvjerojatnije ima ograničen značaj za kliničku primjenu. Kod primjene najviše doze koja ne uzrokuje štetne učinke (NOAEL) sustavna izloženost bila je slična onoj koja se postiže kliničkom dozom od 1200 mg jedanput na dan. Standardna ispitivanja genotoksičnosti radi procjene mutagenosti i klastogenosti bila su negativna.

Razvojna toksičnost

U ispitivanjima razvojne toksičnosti na štakorima i kunićima raltegravir se nije pokazao teratogenim. Zapažen je neznatan porast incidencije prekobrojnih rebara, različito od normalnog razvojnog procesa, u fetusa štakora kada je izloženost ženke raltegraviru bila približno 4,4 puta veća od izloženosti u ljudi pri primjeni preporučene doze za ljude (engl. *recommended human dose*, RHD) izračunate na temelju AUC_{0-24h}. Pri razini izloženosti 3,4 puta većoj od izloženosti u ljudi kod primjene preporučene doze za ljude nisu zapaženi učinci na razvoj. Slični učinci nisu zapaženi kod kunića.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

kalcijev sulfat (E516)
celuloza, mikrokristalična (E460)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseca

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Blister: Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Bočica: Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu sa sredstvom za sušenje radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Al/PVC-Al blister pakiranja od 60 tableta.
OPA/Al/PVC-Al blister pakiranja s jediničnom dozom od 60 x 1 tablete.

Bijela bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa sredstvom za sušenje i bijelim neprozirnim polipropilenskim (PP) zatvaračem s navojem, zatvorena zalijepljenom zaštitnom folijom, u pakiranjima od 60 i 180 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-406064726

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. svibnja 2025. / -
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

5. siječnja 2026.