PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ISENTRESS 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom
Jedna tableta sadrži 26,06 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ISENTRESS je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima indiciran za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) (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

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

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

Pedijatrijska populacija
Preporučena doza za pedijatrijske bolesnike čija je tjelesna težina najmanje 25 kg je 400 mg (jedna tableta) dvaput na dan. Ako bolesnik ne može progutati tabletu, razmotrite primjenu tablete za žvakanje.

Dodatni dostupni oblici i jačine:
ISENTRESS je dostupan i u obliku tableta za žvakanje te u obliku granula za oralnu suspenziju. Za dodatne informacije o doziranju, pročitajte sažetke opisa svojstava lijeka za tablete za žvakanje i granule za oralnu suspenziju.
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.

Najviša doza tableta za žvakanje je 300 mg dvaput na dan. S obzirom da oblici imaju različite farmakokinetičke profile, ni tablete za žvakanje ni granule za oralnu suspenziju ne smiju se zamijeniti

tabletom od 400 mg ili tabletom od 600 mg (vidjeti dio 5.2). Tablete za žvakanje i granule za oralnu suspenziju nisu ispitivane u adolescenata (u dobi od 12 do 18 godina) ili odraslih inficiranih HIV-om.

ISENTRESS je za odrasle i pedijatrijske bolesnike (tjelesne težine od najmanje 40 kg) dostupan i u obliku tablete od 600 mg, koja se primjenjuje u dozi od 1200 mg jedanput na dan (dvije tablete od 600 mg) za liječenje bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni ili bolesnika koji su uz inicijalni režim liječenja lijekom ISENTRESS 400 mg dvaput na dan ostvarili virusnu supresiju. Tableta od 400 mg ne smije se koristiti u režimu liječenja dozom od 1200 mg jedanput na dan. Za dodatne informacije o doziranju pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za tablete od 600 mg.

Starije osobe
Podaci o primjeni raltegravira u starijih osoba su ograničeni (vidjeti dio 5.2). Stoga ISENTRESS 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 ISENTRESS treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Peroralna primjena.
ISENTRESS 400 mg tablete mogu se primjenjivati s hranom ili bez nje.
Tablete se ne smiju žvakati, drobiti niti lomiti zbog očekivanih promjena u farmakokinetičkom profilu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na 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.

Antacidi

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

Rifampicin

Potreban je oprez kod istodobne primjene raltegravira sa snažnim induktorima uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1 (npr. rifampicin). Rifampicin snižava koncentraciju raltegravira u plazmi; utjecaj na djelotvornost raltegravira nije poznat. Međutim, ako je istodobna primjena s rifampicinom neizbježna, može se razmotriti udvostručenje doze raltegravira u odraslih. Nema podataka na temelju kojih bi se mogle dati smjernice za istodobnu primjenu raltegravira s rifampicinom u bolesnika mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.5).

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).

Laktoza

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

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

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 inhibira transport posredovan P-glikoproteinom. Na osnovu ovih podataka ne očekuje se da raltegravir utječe na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati tih enzima ili P-glikoproteina.

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 raltegravir nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku etravirina, maraviroka, tenofovirdizoproksilfumarata, hormonskih kontraceptiva, metadona, midazolama ili boceprevira.

U nekim je ispitivanjima istodobna primjena raltegravira i darunavira dovela do blagog sniženja koncentracija darunavira u plazmi; mehanizam u pozadini tog učinka nije poznat. Međutim, učinak raltegravira na plazmatske koncentracije darunavira ne doima se klinički značajnim.

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku raltegravira

Obzirom da se raltegravir primarno metabolizira putem UGT1A1 potreban je oprez kada se raltegravir primjenjuje istodobno sa snažnim induktorima UGT1A1 (npr. rifampicinom). Rifampicin snižava koncentraciju raltegravira u plazmi; utjecaj na djelotvornost raltegravira nije poznat. Međutim, ako je

istodobna primjena s rifampicinom neizbježna, može se razmotriti udvostručenje doze raltegravira u odraslih. Nema podataka na temelju kojih bi se mogle dati smjernice za istodobnu primjenu raltegravira s rifampicinom u bolesnika mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.4). Nije poznat utjecaj drugih snažnih induktora enzima metabolizma lijekova, poput fenitoina i fenobarbitala, na UGT1A1. Manje potentni induktori (npr. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoidi, gospina trava, pioglitazon) mogu se primjenjivati s preporučenom dozom raltegravira.

Istodobna primjena raltegravira s lijekovima za koje se zna da su potentni inhibitori UGT1A1 (npr. atazanavir) može povisiti koncentraciju raltegravira u plazmi. Manje potentni inhibitori UGT1A1 (npr. indinavir, sakvinavir) mogu također povisiti koncentraciju raltegravira u plazmi, no u manjoj mjeri nego atanazavir. Nadalje, tenofovirdizoproksilfumarat može povisiti koncentraciju raltegravira u plazmi, ali nije poznat mehanizam ovog učinka (vidjeti Tablicu 1). Iz kliničkih ispitivanja velik je udio bolesnika u sklopu optimizirane osnovne terapije primao atazanavir i/ili tenofovirdizoproksilfumarat, oba lijeka koji povisuju koncentraciju raltegravira u plazmi. Sigurnosni profil lijeka opažen u bolesnika koji su primali atazanavir i/ili tenofovirdizoproksilfumarat bio je općenito sličan onomu u bolesnika koji nisu uzimali ove lijekove. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu.

Istodobna primjena raltegravira s antacidima koji sadrže dvovalentne kationе metala može kelacijom smanjiti apsorpciju raltegravira i tako dovesti do sniženja koncentracije raltegravira u plazmi. Uzimanje antacida koji sadrži aluminij i magnezij unutar 6 sati nakon primjene raltegravira značajno je snizilo koncentraciju raltegravira u plazmi. Iz toga se razloga istodobna primjena raltegravira s antacidima koji sadrže aluminij i/ili magnezij ne preporučuje. Istodobna primjena raltegravira s antacidom koji sadrži kalcijev karbonat snizila je koncentraciju raltegravira u plazmi; međutim, ta se interakcija ne smatra klinički značajnom. Stoga pri istodobnoj primjeni raltegravira i antacida koji sadrže kalcijev karbonat nije potrebno prilagođavati dozu.

Istodobna primjena raltegravira s drugim lijekovima koji povisuju želučani pH (npr. omeprazolom i famotidinom) može povećati stopu apsorpcije raltegravira i dovesti do povišenja koncentracije raltegravira u plazmi (vidjeti Tablicu 1). Sigurnosni profili u podskupini bolesnika koji su u ispitivanjima faze III uzimali inhibitore protonske pumpe ili antagoniste H2 receptora bili su usporedivi s onima u bolesnika koji nisu uzimali navedene antacide. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu kod primjene inhibitora protonske pumpe ili antagonista H2 receptora.

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Tablica 1
Podaci o farmakokinetičkim interakcijama

Lijekovi po terapijskim područjima	**Interakcija** (mehanizam, ako je poznat)	**Preporuke za istodobnu primjenu**
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI		
Inhibitori proteaze (IP)		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 41% raltegravir C_{12h} ↑ 77% raltegravir C_{max} ↑ 24% (inhibicija UGT1A1)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 24% raltegravir C_{12h} ↓ 55% raltegravir C_{max} ↓ 18% (indukcija UGT1A1)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.

Lijekovi po terapijskim područjima	**Interakcija** (mehanizam, ako je poznat)	**Preporuke za istodobnu primjenu**
Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)		
efavirenz (raltegravir jednokratna doza od 400 mg)	raltegravir AUC ↓ 36% raltegravir C_{12h} ↓ 21% raltegravir C_{max} ↓ 36% (indukcija UGT1A1)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
etravirin (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C_{12h} ↓ 34% raltegravir C_{max} ↓ 11% (indukcija UGT1A1) etravirin AUC ↑ 10% etravirin C_{12h} ↑ 17% etravirin C_{max} ↑ 4%	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili etravirina.
Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze		
tenofovirdizoproksilfumarat (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 49% raltegravir C_{12h} ↑ 3% raltegravir C_{max} ↑ 64% (mehanizam interakcije je nepoznat) tenofovir AUC ↓ 10% tenofovir C_{24h} ↓ 13% tenofovir C_{max} ↓ 23%	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili tenofovirdizoproksilfumarata.
Inhibitori CCR5		
maravirok (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C_{12h} ↓ 28% raltegravir C_{max} ↓ 33% (mehanizam interakcije je nepoznat) maravirok AUC ↓ 14% maravirok C_{12h} ↓ 10% maravirok C_{max} ↓ 21%	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili maraviroka.
ANTIVIROTICI PROTIV HCV-a		
Inhibitori NS3/4A proteaze (IP)		
boceprevir (raltegravir jednokratna doza od 400 mg)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C_{12h} ↓ 25% raltegravir C_{max} ↑ 11% (mehanizam interakcije je nepoznat)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili boceprevira.
ANTIMIKROBNI LIJEKOVI		
Antimikobakterijski lijekovi		
rifampicin (raltegravir jednokratna doza od 400 mg)	raltegravir AUC ↓ 40% raltegravir C_{12h} ↓ 61% raltegravir C_{max} ↓ 38% (indukcija UGT1A1)	Rifampicin snižava razine raltegravira u plazmi. Ako je istodobna primjena s rifampicinom neizbježna, može se razmotriti udvostručenje doze raltegravira (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (mehanizam, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
SEDATIV		
midazolam (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	midazolam AUC ↓ 8% midazolam C_{max} ↑ 3%	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili midazolama. Ovi rezultati pokazuju da raltegravir nije ni induktor ni inhibitor CYP3A4 i stoga se ne očekuje da utječe na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati CYP3A4.
ANTACIDI KOJI SADRŽE KATIONE METALA		
antacid s aluminijevim i magnezijevim hidroksidom (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 49% raltegravir C_{12h} ↓ 63% raltegravir C_{max} ↓ 44% <u>2 sata prije raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C_{12h} ↓ 56% raltegravir C_{max} ↓ 51% <u>2 sata nakon raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C_{12h} ↓ 57% raltegravir C_{max} ↓ 24% <u>6 sati prije raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 13% raltegravir C_{12h} ↓ 50% raltegravir C_{max} ↓ 10% <u>6 sati nakon raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 11% raltegravir C_{12h} ↓ 49% raltegravir C_{max} ↓ 10% (kelacija kationa metala)	Antacidi koji sadrže aluminij i magnezij snižavaju koncentraciju raltegravira u plazmi. Istodobna primjena raltegravira s antacidima koji sadrže aluminij i/ili magnezij se ne preporučuje.
antacid s kalcijevim karbonatom (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C_{12h} ↓ 32% raltegravir C_{max} ↓ 52% (kelacija kationa metala)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
Drugi KATIONI METALA		
soli željeza	Očekivano: Raltegravir AUC ↓ (kelacija kationa metala)	Kada se soli željeza daju istovremeno s raltegravirom, očekuje se da će sniziti njegovu koncentraciju u plazmi; uzimanje soli željeza najmanje dva sata nakon primjene raltegravira može ograničiti ovaj učinak.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (mehanizam, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
BLOKATORI H2 RECEPTORA I INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
omeprazol (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C_{12h} ↑ 24% raltegravir C_{max} ↑ 51% (povećana topljivost)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
famotidin (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C_{12h} ↑ 6% raltegravir C_{max} ↑ 60% (povećana topljivost)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
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 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 ili metadona.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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 feto/neonatalne toksičnosti.
Raltegravir u dozi od 400 mg dvaput na dan može se primjenjivati tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno.

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 tenofovirdizoproksilfumaratom 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 povezanima s primjenom raltegravira (samog ili u kombinaciji s drugim ART), kao i nuspojave utvrđene nakon stavljanja lijeka u promet, navedene su prema klasifikaciji organskih sustava. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 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, influenca, 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
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	sindrom imunološke rekonstitucije, preosjetljivost na lijekove, preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjen apetit

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave Raltegravir (sam ili u kombinaciji s drugim ART-om)
	manje često	kaheksija, diabetes mellitus, dislipidemija, hiperkolesterolemija, hiperglikemija, hiperlipidemija, hiperfagija, pojačan apetit, polidipsija, poremećaj masnog tkiva
Psihijatrijski poremećaji	često manje često	neuobičajeni snovi, insomnia, noćne more, neuobičajeno 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 sredoprsja	manje često	disfonija, epistaksa, nazalna kongestija
Poremećaji probavnog sustava	često manje često	distenzija abdomena, bol u abdomenu, dijareja, flatulencija, mučnina, povraćanje, dispepsija gastritis, nelagoda u abdomenu, bol u gornjem abdomenu, 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

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave Raltegravir (sam ili u kombinaciji s drugim ART-om)
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 nervoze, malaksalost, submandibularna nakupina, periferni edem, bol
Pretrage	često manje često	povišena alanin aminotransferaza, atipični limfociti, povišena aspartat aminotransferaza, povišeni trigliceridi u krvi, povišene lipaze, povišena pankreatična amilaza u krvi 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 prethodno liječenih i još neliječenih bolesnika, koji su započeli liječenje raltegravirom 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 raltegravirom 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).

Prijavljeni 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. 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 (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 lijeka bile su slične. Stope osipa (bilo kojeg uzroka) prilagođene s obzirom na izloženost iznosile su 10,9 na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali raltegravir + darunavir, 4,2 na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali raltegravir bez darunavira i 3,8 na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali darunavir bez raltegravira; dok su za osip povezan s lijekom u te tri skupine 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 raltegravirom 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 raltegravirom, u usporedbi s 11%, 10% odnosno 9% svih ostalih bolesnika koji su liječeni raltegravirom. 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 raltegravirom, u odnosu na 13%, 13% odnosno 5% svih ostalih bolesnika liječenih raltegravirom.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti u dobi od 2 do 18 godina
Raltegravir 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.

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

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

U jednog su bolesnika zabilježena odstupanja laboratorijskih vrijednosti povezanih s primjenom lijeka, 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 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 lijeka tijekom 48 tjedana bile usporedive s onima opaženima u odraslih.

Jedan je bolesnik imao ozbiljan alergijski osip 3. stupnja povezan s primjenom lijeka, 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 lijeka ISENTRESS 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 lijeka, ali su zabilježena tri laboratorijska štetna događaja povezana s primjenom lijeka (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 raltegravirom.

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 raltegravirom 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. Virusi 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 te 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.

Djelotvornost

Prethodno liječeni odrasli bolesnici
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 lijek 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**	
Parametar	**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-RNK > 100 000 kopija/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopija/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm^3	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 i ≤ 200 stanica/mm^3	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 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-RNK > 100 000 kopija/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopija/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm^3	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 i ≤ 200 stanica/mm^3	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 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)
Srednja vrijednost promjene broja CD4 stanica (95% CI), stanica/mm^3				
Svi bolesnici‡	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Početne karakteristike‡				
HIV-RNK > 100 000 kopija/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopija/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm^3	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 i ≤ 200 stanica/mm^3	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 stanica/mm^3	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)

Objedinjeni podaci BENCHMRK 1 i 2	48 tjedana		96 tjedana	
Parametar	**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)**
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 jedan aktivan lijek u sklopu OBT-a. Slično tomu, darunavir primijenjen kao dio OBT-a u bolesnika koji ga prije nisu primali računao se kao jedan aktivan lijek 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
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 (+) ritonavirom 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
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 efavirenza u dozi od 600 mg primijenjenim navečer prije spavanja, u kombinaciji s emtricitabinom (+) tenofovirdizoproksilfumaratom 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 (≤ 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 efavirenzu (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**	
Parametar	**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-RNK > 100 000 kopija/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kopija/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm^3	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 i ≤ 200 stanica/mm^3	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 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)
Srednja vrijednost promjene broja CD4 stanica (95% CI), stanica/mm^3				
Svi bolesnici[‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Početne karakteristike[‡]				
HIV-RNK > 100 000 kopija/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 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 (+) tenofovirdizoproksilfumaratom.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti u dobi od 2 do 18 godina
IMPAACT P1066 je otvoreno multicentrično ispitivanje faze I/II, za procjenu farmakokinetičkog profila, sigurnosti, podnošljivosti i djelotvornosti raltegravira u djece inficirane HIV-om. U ispitivanje je uključeno 126 prethodno liječene djece i adolescenata u dobi od 2 do 18 godina. Bolesnici su stratificirani prema dobi tako da su najprije uključivani adolescenti, a zatim sukcesivno mlađa djeca. Bolesnici su primali lijek ili u obliku tablete od 400 mg (u dobi od 6 do 18 godina) ili u obliku tablete za žvakanje (u dobi od 2 do manje od 12 godina). Raltegravir se primjenjivao s optimiziranom osnovnom terapijom.

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

Tablica 4
Početne karakteristike bolesnika i ishodi djelotvornosti u 24. i 48. tjednu iz ispitivanja IMPAACT P1066 (dob: 2 do 18 godina)

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

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

Tablica 5
Početne karakteristike bolesnika i ishodi djelotvornosti u 24. i 48. tjednu iz ispitivanja IMPAACT P1066 (dob: 4 tjedna do manje od 2 godine)

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

*Jedan je bolesnik imao mutaciju na položaju 155.

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 se može 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. $C_{12\,h}$ 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 $C_{12\,h}$ porastao 4,1 puta. Primjena raltegravira nakon obroka siromašnog mastima dovela je do pada AUC-a za 46% i C_{max} za 52%, a $C_{12\,h}$ se nije bitno

promijenio. Čini se da hrana povećava farmakokinetičku varijabilnost lijeka u odnosu na primjenu natašte.

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 μM. 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
Na temelju ispitivanja usporedbe oblika lijeka u zdravih odraslih dobrovoljaca utvrđeno je da tableta za žvakanje i granule za oralnu suspenziju imaju veću bioraspoloživost od tablete od 400 mg nakon peroralne primjene. U ovom je ispitivanju nakon primjene tablete za žvakanje, uz punomastan obrok, dovela do smanjenja AUC-a za 6%, a C_{max} je smanjen za 62%, dok je C_{12h} bio 188% veći u usporedbi s primjenom natašte. Primjena tablete za žvakanje uz punomastan obrok ne utječe na farmakokinetiku raltegravira u klinički značajnoj mjeri te se tablete za žvakanje mogu uzimati neovisno o hrani. Nije ispitivan učinak hrane na lijek u obliku granula za oralnu suspenziju.

U Tablici 6 prikazani su farmakokinetički parametri kod primjene tablete od 400 mg, tablete za žvakanje i granula za oralnu suspenziju, prema tjelesnoj težini.

Tablica 6
Farmakokinetički parametri raltegravira u ispitivanju IMPAACT P1066 nakon primjena doza navedenih u dijelu 4.2 (izuzev novorođenčadi)

Tjelesna težina	Oblik lijeka	Doza	N*	Geometrijska srednja vrijednost *(%CV†)* AUC $_{0\text{-}12h}$ (µM●h)	Geometrijska srednja vrijednost *(%CV†)* C_{12h} (nM)
≥ 25 kg	filmom obložena tableta	400 mg dvaput na dan	18	14,1 (*121%*)	233 (*157%*)
≥ 25 kg	tableta za žvakanje	doziranje na temelju tjelesne težine, vidjeti tablice za doziranje tableta za žvakanje	9	22,1 (*36%*)	113 (*80%*)
od 11 do manje od 25 kg	tableta za žvakanje	doziranje na temelju tjelesne težine, vidjeti tablice za doziranje tableta za žvakanje	13	18,6 (*68%*)	82 (*123%*)
od 3 do manje od 20 kg	oralna suspenzija	doziranje na temelju tjelesne težine, vidjeti tablice za doziranje granula za oralnu suspenziju	19	24,5 (*43%*)	113 (*69%*)

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

Starije osobe
Dob nije imala klinički značajnog učinka na farmakokinetiku raltegravira u zdravih ispitanika i bolesnika s infekcijom virusom HIV-1 u ispitanom dobnom rasponu (od 19 do 84 godine uz nekoliko pojedinaca starijih od 65 godina).

Spol, rasa i indeks tjelesne mase
Nije bilo klinički važnih razlika u farmakokinetici lijeka s obzirom na spol, rasu i indeks tjelesne mase u odraslih.

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.

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).

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 mutageneze 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 400 mg dvaput na dan. Kod štakora su utvrđeni tumori (planocelularni karcinom) nosa/nazofarinksa, i to kod primjene doza od 300 i 600 mg/kg/dan kod ženki te 300 mg/kg na dan kod mužjaka. Te su novotvorine mogle nastati zbog aspiracije i/ili lokalnog nakupljanja lijeka 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 400 mg dvaput 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 $AUC_{0\text{-}24h}$. 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
- mikrokristalična celuloza
- laktoza hidrat
- kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
- hipromeloza 2208
- poloksamer 407
- natrijev stearilfumarat
- magnezijev stearat

Film ovojnica
- poli(vinilni alkohol)
- titanijev dioksid
- polietilenglikol 3350
- talk
- željezov oksid, crveni
- željezov oksid, crni

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu, sa sredstvom za sušenje radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, zatvorena zalijepljenom zaštitnom folijom, koja sadrži silika gel kao sredstvo za sušenje.
Dostupne su dvije veličine pakiranja: 1 boca sa 60 tableta i višestruko pakiranje sa 180 (3 boce sa 60) 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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. prosinca 2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 14. svibnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

ISENTRESS 600 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom
Jedna tableta od 600 mg sadrži 5,72 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žuta, ovalna tableta dimenzija 19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm s logotipom tvrtke MSD i oznakom "242" na jednoj strani te bez oznaka na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ISENTRESS 600 mg filmom obložene tablete su u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima indicirane za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od 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

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

Odrasli i pedijatrijska populacija
U odraslih i pedijatrijskih bolesnika (tjelesne težine od najmanje 40 kg) preporučena doza 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 lijekom ISENTRESS 400 mg dvaput na dan ostvarili virusnu supresiju.

Dodatni dostupni oblici i jačine:
ISENTRESS je dostupan i u obliku tableta od 400 mg za primjenu dvaput na dan u odraslih ili djece i adolescenata zaraženih HIV-om čija je tjelesna težina najmanje 25 kg. Tablete od 400 mg ne smiju se koristiti u režimu liječenja dozom od 1200 mg jedanput na dan (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za tabletu od 400 mg).

ISENTRESS je dostupan i u obliku tableta za žvakanje te u obliku granula za oralnu suspenziju. Za dodatne informacije o doziranju, pročitajte sažetke opisa svojstava lijeka za tablete za žvakanje i granule za oralnu suspenziju.

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.

Najviša doza tableta za žvakanje je 300 mg dvaput na dan. S obzirom da oblici imaju različite farmakokinetičke profile, ni tablete za žvakanje ni granule za oralnu suspenziju ne smiju se zamijeniti tabletom od 400 mg ili tabletom od 600 mg (vidjeti dio 5.2). Tablete za žvakanje i granule za oralnu suspenziju nisu ispitivane u adolescenata (u dobi od 12 do 18 godina) ili odraslih inficiranih HIV-om.

Starije osobe
Podaci o primjeni raltegravira u starijih osoba su ograničeni (vidjeti dio 5.2). Stoga ISENTRESS 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 ISENTRESS treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija
ISENTRESS 600 mg filmom obložene tablete ne smiju se primjenjivati u djece tjelesne težine manje od 40 kg.

Način primjene

Peroralna primjena.
ISENTRESS 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/ritonavirom 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 lijekova

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

Laktoza

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

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 (IC_{50} od 109 μM) i OAT3 (IC_{50} 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 s raltegravirom u dozi od 400 mg dvaput na dan raltegravir nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku etravirina, maraviroka, tenofovirdizoproksilfumarata, 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 lijekova
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 lijekova, 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 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 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 raltegraviru kod istodobne primjene raltegravira od 400 mg dvaput na dan s ritonavirom, 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 tenofovirdizoproksilfumarata (sastavnice kombinacije emtricitabin/ tenofovirdizoproksilfumarat) povećala izloženost raltegraviru. Utvrđeno je da kombinacija emtricitabin/tenofovirdizoproksilfumarat 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/tenofovirdizoproksilfumarata i raltegravira u dozi od 1200 mg jedanput na dan.

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.
Provedena su opsežna ispitivanja interakcija 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.

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		
Inhibitori proteaze (IP)		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 41% raltegravir C_{12h} ↑ 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_{24h} ↑ 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_{12h} ↓ 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.
Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)		
efavirenz (raltegravir jednokratna doza od 400 mg)	raltegravir AUC ↓ 36% raltegravir C_{12h} ↓ 21% raltegravir C_{max} ↓ 36% (indukcija UGT1A1)	Nije potrebno prilagođavati

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (mehanizam, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
efavirenz **(**raltegravir jednokratna doza od 1200 mg**)**	raltegravir AUC ↓ 14% raltegravir C_{24h} ↓ 6% raltegravir C_{max} ↓ 9% (indukcija UGT1A1)	dozu raltegravira (400 mg dvaput na dan i 1200 mg jedanput na dan).
etravirin (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C_{12h} ↓ 34% raltegravir C_{max} ↓ 11% (indukcija UGT1A1) etravirin AUC ↑ 10% etravirin C_{12h} ↑ 17% etravirin C_{max} ↑ 4%	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira (400 mg dvaput na dan i 1200 mg jedanput na dan) ili etravirina.
Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze		
tenofovirdizoproksilfumarat (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 49% raltegravir C_{12h} ↑ 3% raltegravir C_{max} ↑ 64% (mehanizam interakcije je nepoznat) tenofovir AUC ↓ 10% tenofovir C_{24h} ↓ 13% tenofovir C_{max} ↓ 23%	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira (400 mg dvaput na dan i 1200 mg jedanput na dan) ili tenofovirdizoproksilfumarata.
emtricitabin i tenofovirdizoproksilfumarat (raltegravir 1200 mg (2 x 600 mg) jedanput na dan)	Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da je učinak emtricitabina/tenofovir dizoproksilfumarata na farmakokinetiku raltegravira bio minimalan (12% veća relativna bioraspoloživost) te nije bio statistički ni klinički značajan. (mehanizam interakcije je nepoznat)	
Inhibitori CCR5		
maravirok (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C_{12h} ↓ 28% raltegravir C_{max} ↓ 33% (mehanizam interakcije je nepoznat) maravirok AUC ↓ 14% maravirok C_{12h} ↓ 10% maravirok C_{max} ↓ 21%	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira (400 mg dvaput na dan i 1200 mg jedanput na dan) ili maraviroka.
ANTIVIROTICI PROTIV HCV-a		
Inhibitori NS3/4A proteaze (IP)		
boceprevir (raltegravir jednokratna doza od 400 mg)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C_{12h} ↓ 25% raltegravir C_{max} ↑ 11% (mehanizam interakcije je nepoznat)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira (400 mg dvaput na dan i 1200 mg jedanput na dan) ili boceprevira.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (mehanizam, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
ANTIMIKROBNI LIJEKOVI		
Antimikobakterijski lijekovi		
rifampicin (raltegravir jednokratna doza od 400 mg)	raltegravir AUC ↓ 40% raltegravir C_{12h} ↓ 61% raltegravir C_{max} ↓ 38% (indukcija UGT1A1)	Rifampicin snižava razine raltegravira u plazmi. Ako je istodobna primjena s rifampicinom neizbježna, može se razmotriti udvostručenje doze 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.
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.
ANTACIDI KOJI SADRŽE KATIONE METALA		
antacid s aluminijevim i magnezijevim hidroksidom (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 49% raltegravir C_{12h} ↓ 63% raltegravir C_{max} ↓ 44% <u>2 sata prije raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C_{12h} ↓ 56% raltegravir C_{max} ↓ 51% <u>2 sata nakon raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C_{12h} ↓ 57% raltegravir C_{max} ↓ 24% <u>6 sati prije raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 13% raltegravir C_{12h} ↓ 50% raltegravir C_{max} ↓ 10% <u>6 sati nakon raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 11% raltegravir C_{12h} ↓ 49% raltegravir C_{max} ↓ 10% (kelacija kationa metala)	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.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (mehanizam, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
antacid s aluminijevim i magnezijevim hidroksidom (raltegravir jednokratna doza od 1200 mg)	<u>12 sati nakon raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 14% raltegravir C_{24h} ↓ 58% raltegravir C_{max} ↓ 14% (kelacija iona metala)	
antacid s kalcijevim karbonatom (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C_{12h} ↓ 32% raltegravir C_{max} ↓ 52% (kelacija kationa metala)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira (400 mg dvaput na dan).
antacid s kalcijevim karbonatom (raltegravir jednokratna doza od 1200 mg)	raltegravir AUC ↓ 72% raltegravir C_{24h} ↓ 48% raltegravir C_{max} ↓ 74% <u>12 sati nakon primjene raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C_{24h} ↓ 57% raltegravir C_{max} ↓ 2% (kelacija iona metala)	Istodobna primjena raltegravira (1200 mg jedanput na dan) se ne preporučuje.
Drugi KATIONI METALA		
soli željeza	Očekivano: Raltegravir AUC ↓ (kelacija kationa metala)	Kada se soli željeza daju istovremeno s raltegravirom, 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_{12h} ↑ 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_{12h} ↑ 6% raltegravir C_{max} ↑ 60% (povećana topljivost)	
lijekovi koji mijenjaju želučani pH: inhibitori protonske pumpe (npr. omeprazol), blokatori H2-receptora (npr. famotidin, ranitidin, cimitedin) (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 lijeka)	

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 feto/neonatalne 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 tenofovirdizoproksilfumaratom 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 povezanima s primjenom raltegravira (samog ili u kombinaciji s drugim ART), kao i nuspojave utvrđene nakon stavljanja lijeka u promet, navedene su prema klasifikaciji organskih sustava. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 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, influenca, 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
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

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave Raltegravir (sam ili u kombinaciji s drugim ART-om)
Psihijatrijski poremećaji	često manje često	neuobičajeni snovi, insomnia, noćne more, neuobičajeno 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 sredoprsja	manje često	disfonija, epistaksa, nazalna kongestija
Poremećaji probavnog sustava	često manje često	distenzija abdomena, bol u abdomenu, dijareja, flatulencija, mučnina, povraćanje, dispepsija gastritis, nelagoda u abdomenu, bol u gornjem abdomenu, 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

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave Raltegravir (sam ili u kombinaciji s drugim ART-om)
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 nervoze, malaksalost, submandibularna nakupina, periferni edem, bol
Pretrage	često manje često	povišena alanin aminotransferaza, atipični limfociti, povišena aspartat aminotransferaza, povišeni trigliceridi u krvi, povišene lipaze, povišena pankreatična amilaza u krvi 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 raltegravirom 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 raltegravirom 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).

Prijavljeni 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. 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 (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 lijeka bile su slične. Stope osipa (bilo kojeg uzroka) prilagođene s obzirom na izloženost iznosile su 10,9 na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali raltregravir + darunavir, 4,2 na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali raltregravir bez darunavira i 3,8 na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali darunavir bez raltregravira; dok su za osip povezan s lijekom u te tri skupine 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 raltegravirom 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 raltegravirom, u usporedbi s 11%, 10% odnosno 9% svih ostalih bolesnika koji su liječeni raltegravirom. 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 raltegravirom, u odnosu na 13%, 13% odnosno 5% svih ostalih bolesnika liječenih raltegravirom.

Pedijatrijska populacija

ISENTRESS 600 mg 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 lijekom tijekom 48 tjedana bile usporedive s onima opaženima u odraslih.

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

U jednog su bolesnika zabilježena odstupanja laboratorijskih vrijednosti povezanih s primjenom lijeka, 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 lijeka tijekom 48 tjedana bile usporedive s onima opaženima u odraslih.

Jedan je bolesnik imao ozbiljan alergijski osip 3. stupnja povezan s primjenom lijeka, 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 lijeka ISENTRESS 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 lijeka, ali su zabilježena tri laboratorijska štetna događaja povezana s primjenom lijeka (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 raltegravirom.

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 raltegravirom 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. Virusi 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 lijek 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**	
Parametar	**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-RNK > 100 000 kopija/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopija/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm^3	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 i ≤ 200 stanica/mm^3	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 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-RNK > 100 000 kopija/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopija/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm^3	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 i ≤ 200 stanica/mm^3	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 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	
Parametar	**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/mm^3				
Svi bolesnici‡	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Početne karakteristike‡				
HIV-RNK > 100 000 kopija/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopija/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm^3	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 i ≤ 200 stanica/mm^3	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 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 jedan aktivan lijek u sklopu OBT-a. Slično tomu, darunavir primijenjen kao dio OBT-a u bolesnika koji ga prije nisu primali računao se kao jedan aktivan lijek 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 (+) ritonavirom 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 efavirenza u dozi od 600 mg primijenjenim navečer prije spavanja, u kombinaciji s emtricitabinom (+) tenofovirdizoproksilfumaratom 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 (≤ 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 efavirenzu (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**	
Parametar	**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-RNK > 100 000 kopija/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kopija/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm^3	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 i ≤ 200 stanica/mm^3	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 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)
Srednja vrijednost promjene broja CD4 stanica (95% CI), stanica/mm^3				
Svi bolesnici‡	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Početne karakteristike‡				
HIV-RNK > 100 000 kopija/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 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)

Ispitivanje STARTMRK	48 tjedana		240 tjedana	
Parametar	**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)**
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 (+) tenofovirdizoproksilfumaratom.

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 (+) tenofovirdizoproksilfumarat naspram raltegravira u dozi od 400 mg dvaput na dan u kombinaciji s emtricitabinom (+) tenofovirdizoproksilfumaratom 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	
Parametar	**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-RNK > 100 000 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)
≤ 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)
> 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/mm^3				
Svi bolesnici†	232 (215, 249)	234 (213, 255)	262 (243, 280)	262 (236, 288)
Početne karakteristike‡				
HIV-RNK > 100 000 kopija/ml	276 (245, 308)	256 (218, 294)	297 (263, 332)	281 (232, 329)
≤ 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)
> 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 (+) tenofovirdizoproksilfumaratom.

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.

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 raltegravirom 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·µM, 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 $C_{12\,h}$ porastao 4,1 puta. Primjena raltegravira nakon obroka siromašnog mastima dovela je do pada AUC-a za 46% i C_{max} za 52%, a $C_{12\,h}$ 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 raltegravirom u dozi od 1200 mg jedanput na dan dovela je do smanjenja $AUC_{0\text{-last}}$ za 42%, smanjenja C_{max} za 52% i smanjenja $C_{24\,h}$ za 16%. Primjena obroka s vidokim udjelom masti dovela je do povećanja $AUC_{0\text{-last}}$ za 1,9%, smanjenja C_{max} za 28% i smanjenja $C_{24\,h}$ 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 μM. 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
Na temelju ispitivanja usporedbe oblika lijeka u zdravih odraslih dobrovoljaca utvrđeno je da tableta za žvakanje i granule za oralnu suspenziju imaju veću bioraspoloživost od tablete od 400 mg nakon

peroralne primjene. U ovom je ispitivanju nakon primjene tablete za žvakanje, uz punomastan obrok, dovela do smanjenja AUC-a za 6%, a C_{max} je smanjen za 62%, dok je C_{12h} bio 188% veći u usporedbi s primjenom natašte. Primjena tablete za žvakanje uz punomastan obrok ne utječe na farmakokinetiku raltegravira u klinički značajnoj mjeri te se tablete za žvakanje mogu uzimati neovisno o hrani. Nije ispitivan učinak hrane na lijek u obliku granula za oralnu suspenziju.

U Tablici 5 prikazani su farmakokinetički parametri kod primjene tablete od 400 mg, tablete za žvakanje i granula za oralnu suspenziju, prema tjelesnoj težini.

Tablica 5
Farmakokinetički parametri raltegravira u ispitivanju IMPAACT P1066 nakon primjena doza navedenih u dijelu 4.2 (izuzev novorođenčadi)

Tjelesna težina	Oblik lijeka	Doza	N*	Geometrijska srednja vrijednost *(%CV†)* AUC $_{0\text{-}12h}$ (µM●h)	Geometrijska srednja vrijednost *(%CV†)* C_{12h} (nM)
≥ 25 kg	filmom obložena tableta	400 mg dvaput na dan	18	14,1 (*121%*)	233 (*157%*)
≥ 25 kg	tableta za žvakanje	doziranje na temelju tjelesne težine, vidjeti tablice za doziranje tableta za žvakanje	9	22,1 (*36%*)	113 (*80%*)
od 11 do manje od 25 kg	tableta za žvakanje	doziranje na temelju tjelesne težine, vidjeti tablice za doziranje tableta za žvakanje	13	18,6 (*68%*)	82 (*123%*)
od 3 do manje od 20 kg	oralna suspenzija	doziranje na temelju tjelesne težine, vidjeti tablice za doziranje granula za oralnu suspenziju	19	24,5 (*43%*)	113 (*69%*)

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

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 klinčki 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 u sažetku opisa svojstava lijeka za tablete od 400 mg dvaput na dan). 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 u sažetku opisa svojstava lijeka za tablete od 400 mg dvaput na dan). 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 mutageneze 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 (planocelularni karcinom) nosa/nazofarinksa, i to kod primjene doza od 300 i 600 mg/kg/dan kod ženki te 300 mg/kg na dan kod mužjaka. Te su novotvorine mogle nastati zbog aspiracije i/ili lokalnog nakupljanja lijeka 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 $AUC_{0\text{-}24h}$. 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
- mikrokristalična celuloza
- hipromeloza 2910
- magnezijev stearat
- umrežena karmelozanatrij

Film ovojnica
- laktoza hidrat

- hipromeloza 2910
- titanijev dioksid
- triacetin
- željezov oksid, žuti
- željezov oksid, crni

Tableta može sadržavati i karnauba vosak u tragovima.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu, sa sredstvom za sušenje radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, zatvorena zalijepljenom zaštitnom folijom, koja sadrži silika gel kao sredstvo za sušenje.
Dostupne su dvije veličine pakiranja: 1 boca sa 60 tableta i višestruko pakiranje sa 180 (3 boce sa 60) 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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/07/436/006
EU/1/07/436/007

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. prosinca 2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 14. svibnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

ISENTRESS 25 mg tablete za žvakanje
ISENTRESS 100 mg tablete za žvakanje

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za žvakanje sadrži 25 mg raltegravira (u obliku raltegravirkalija).
Jedna tableta za žvakanje sadrži 100 mg raltegravira (u obliku raltegravirkalija).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom za 25 mg
Jedna tableta za žvakanje sadrži do: 0,54 mg fruktoze, 0,47 mg aspartama (E 951), 3,5 mg saharoze i 1,5 mg sorbitola (E 420).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom za 100 mg
Jedna tableta za žvakanje sadrži do: 1,07 mg fruktoze, 0,93 mg aspartama (E 951), 7 mg saharoze i 2,9 mg sorbitola (E 420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje

Tableta za žvakanje od 25 mg
Blijedožuta, okrugla tableta za žvakanje, s logotipom tvrtke MSD na jednoj i oznakom "473" na drugoj strani.

Tableta za žvakanje od 100 mg
Blijedonarančasta, ovalna tableta za žvakanje, s razdjelnom crtom na obje strane te s logotipom tvrtke MSD i oznakom "477" na jednoj i bez oznaka na drugoj strani.
Tableta se može podijeliti na jednake doze od 50 mg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ISENTRESS je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima indiciran za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) (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

ISENTRESS se mora primjenjivati u kombinaciji s drugom aktivnom antiretrovirusnom terapijom (ART) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).
Najviša doza tableta za žvakanje je 300 mg dvaput na dan.
S obzirom da oblici imaju različite farmakokinetičke profile, ni tablete za žvakanje ni granule za oralnu suspenziju ne smiju se zamijeniti tabletom od 400 mg ili tabletom od 600 mg (vidjeti dio 5.2).
Tablete za žvakanje i granule za oralnu suspenziju nisu ispitivane u adolescenata (u dobi od 12 do 18 godina) ili odraslih inficiranih HIV-om.

Pedijatrijska populacija
Djeca tjelesne težine najmanje 11 kg: doza tableta za žvakanje određuje se na temelju tjelesne težine do najviše doze od 300 mg dvaput na dan, kako je prikazano u Tablicama 1 i 2. Tablete za žvakanje dostupne su u jačinama od 25 mg i 100 mg s razdjelnom crtom.
Vidjeti dio 5.2 za ograničene podatke na kojima se temelje ove preporuke za doziranje.

Tablica 1
Preporučena doza* ISENTRESS tableta za žvakanje za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine najmanje 25 kg

Tjelesna težina (kg)	Doza	Broj tableta za žvakanje
od 25 do manje od 28	150 mg dvaput na dan	1,5 x 100 mg† dvaput na dan
od 28 do manje od 40	200 mg dvaput na dan	2 x 100 mg dvaput na dan
najmanje 40	300 mg dvaput na dan	3 x 100 mg dvaput na dan
*Preporuke za doziranje tableta za žvakanje prema tjelesnoj težini temelje se na približnoj dozi od 6 mg/kg dvaput na dan (vidjeti dio 5.2). †Tableta za žvakanje od 100 mg može se podijeliti na jednake doze od 50 mg. Ipak, lomljenje tableta treba izbjegavati kad god je to moguće.		

Djeca u dobi od najmanje 4 tjedna i tjelesne težine od najmanje 3 kg do manje od 25 kg: doza se određuje na temelju tjelesne težine, kako je prikazano u Tablici 2.

Za bolesnike tjelesne težine između 11 i 20 kg može se upotrijebiti ili tableta za žvakanje ili oralna suspenzija, kako je prikazano u Tablici 2. Bolesnici mogu nastaviti primati oralnu suspenziju dokle god im je tjelesna težina manja od 20 kg. Pogledajte Tablicu 2 za odgovarajuće doziranje (vidjeti dio 5.1).

Tablica 2
Preporučena doza* ISENTRESS granula za oralnu suspenziju i tableta za žvakanje za pedijatrijske bolesnike u dobi od najmanje 4 tjedna i tjelesne težine od 3 do 25 kg

Tjelesna težina (kg)	Volumen (doza) suspenzije koji treba primijeniti	Broj tableta za žvakanje
od 3 do manje od 4	2,5 ml (25 mg) dvaput na dan	
od 4 do manje od 6	3 ml (30 mg) dvaput na dan	
od 6 do manje od 8	4 ml (40 mg) dvaput na dan	
od 8 do manje od 11	6 ml (60 mg) dvaput na dan	
od 11 do manje od 14†	8 ml (80 mg) dvaput na dan	3 x 25 mg dvaput na dan
od 14 do manje od 20†	10 ml (100 mg) dvaput na dan	1 x 100 mg dvaput na dan
od 20 do manje od 25		1,5 x 100 mg‡ dvaput na dan
*Preporuke za doziranje tableta za žvakanje i oralne suspenzije u 10 ml vode prema tjelesnoj težini temelje se na približnoj dozi od 6 mg/kg dvaput na dan *(vidjeti dio 5.2)*. †U djece tjelesne težine između 11 i 20 kg mogu se koristiti oba oblika. Napomena: Tablete za žvakanje dostupne su kao tablete od 25 mg i 100 mg. ‡Tableta za žvakanje od 100 mg može se podijeliti na jednake doze od 50 mg. Međutim, lomljenje tableta treba izbjegavati kad god je to moguće.		

Nema dostupnih podataka u nedonoščadi. Ne preporučuje se primjena lijeka ISENTRESS u nedonoščadi.

Bolesnike treba uputiti da redovito dolaze na dogovorene kontrole jer se doza lijeka ISENTRESS mora prilagođavati kako dijete raste.

Dodatni dostupni oblici i jačine
ISENTRESS je dostupan i u obliku tablete od 400 mg te u obliku granula za oralnu suspenziju. Za dodatne informacije o doziranju, pročitajte sažetke opisa svojstava lijeka za tablete od 400 mg i granule za oralnu suspenziju.
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.

ISENTRESS je za odrasle i pedijatrijske bolesnike (tjelesne težine od najmanje 40 kg) dostupan i u obliku tablete od 600 mg, koja se primjenjuje u dozi od 1200 mg jedanput na dan (dvije tablete od 600 mg) za liječenje bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni ili bolesnika koji su uz inicijalni režim liječenja lijekom ISENTRESS 400 mg dvaput na dan ostvarili virusnu supresiju. Za dodatne informacije o doziranju pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za tablete od 600 mg.

Starije osobe
Podaci o primjeni raltegravira u starijih osoba su ograničeni (vidjeti dio 5.2). Stoga ISENTRESS 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 ISENTRESS treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Peroralna primjena.
ISENTRESS tablete za žvakanje mogu se primjenjivati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

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.

Antacidi

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

Rifampicin

Potreban je oprez kod istodobne primjene raltegravira sa snažnim induktorima uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1 (npr. rifampicin). Rifampicin snižava koncentraciju raltegravira u plazmi; utjecaj na djelotvornost raltegravira nije poznat. Međutim, ako je istodobna primjena s rifampicinom neizbježna, može se razmotriti udvostručenje doze raltegravira u odraslih. Nema podataka na temelju kojih bi se mogle dati smjernice za istodobnu primjenu raltegravira s rifampicinom u bolesnika mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.5).

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).

Tableta za žvakanje od 25 mg

Fruktoza

Ovaj lijek sadrži do 0,54 mg fruktoze po tableti.
Fruktoza može oštetiti zube.

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži do 1,5 mg sorbitola (E 420) po tableti.
Sorbitol u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

Aspartam

Ovaj lijek sadrži aspartam (E 951), koji je izvor fenilalanina. Jedna tableta za žvakanje od 25 mg sadrži do 0,47 mg aspartama, što odgovara do 0,05 mg fenilalanina. Može naškoditi bolesnicima s fenilketonurijom.

Natrij

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

Saharoza

Ovaj lijek sadrži do 3,5 mg saharoze u jednoj tableti za žvakanje od 25 mg.
Može štetiti zubima.
Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Tableta za žvakanje od 100 mg

Fruktoza

Ovaj lijek sadrži do 1,07 mg fruktoze po tableti.
Fruktoza može oštetiti zube.

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži do 2,9 mg sorbitola (E 420) po tableti.
Sorbitol u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

Aspartam

Ovaj lijek sadrži aspartam (E 951), koji je izvor fenilalanina. Jedna tableta za žvakanje od 100 mg sadrži do 0,93 mg aspartama, što odgovara do 0,10 mg fenilalanina. Može naškoditi bolesnicima s fenilketonurijom.

Natrij

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

Saharoza

Ovaj lijek sadrži do 7 mg saharoze u jednoj tableti za žvakanje od 100 mg.
Može štetiti zubima.
Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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 inhibira transport posredovan P-glikoproteinom. Na osnovu ovih podataka ne očekuje se da raltegravir utječe na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati tih enzima ili P-glikoproteina.

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 raltegravir nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku etravirina, maraviroka, tenofovirdizoproksilfumarata, hormonskih kontraceptiva, metadona, midazolama ili boceprevira.

U nekim je ispitivanjima istodobna primjena raltegravira i darunavira dovela do blagog sniženja koncentracija darunavira u plazmi; mehanizam u pozadini tog učinka nije poznat. Međutim, učinak raltegravira na plazmatske koncentracije darunavira ne doima se klinički značajnim.

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku raltegravira

Obzirom da se raltegravir primarno metabolizira putem UGT1A1 potreban je oprez kada se raltegravir primjenjuje istodobno sa snažnim induktorima UGT1A1 (npr. rifampicinom). Rifampicin snižava koncentraciju raltegravira u plazmi; utjecaj na djelotvornost raltegravira nije poznat. Međutim, ako je istodobna primjena s rifampicinom neizbježna, može se razmotriti udvostručenje doze raltegravira u odraslih. Nema podataka na temelju kojih bi se mogle dati smjernice za istodobnu primjenu raltegravira s rifampicinom u bolesnika mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.4). Nije poznat utjecaj drugih snažnih induktora enzima metabolizma lijekova, poput fenitoina i fenobarbitala, na UGT1A1.

Manje potentni induktori (npr. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoidi, gospina trava, pioglitazon) mogu se primjenjivati s preporučenom dozom raltegravira.

Istodobna primjena raltegravira s lijekovima za koje se zna da su potentni inhibitori UGT1A1 (npr. atazanavir) može povisiti koncentraciju raltegravira u plazmi. Manje potentni inhibitori UGT1A1 (npr. indinavir, sakvinavir) mogu također povisiti koncentraciju raltegravira u plazmi, no u manjoj mjeri nego atanazavir. Nadalje, tenofovirdizoproksilfumarat može povisiti koncentraciju raltegravira u plazmi, ali nije poznat mehanizam ovog učinka (vidjeti Tablicu 3). Iz kliničkih ispitivanja velik je udio bolesnika u sklopu optimizirane osnovne terapije primao atazanavir i/ili tenofovirdizoproksilfumarat, oba lijeka koji povisuju koncentraciju raltegravira u plazmi. Sigurnosni profil lijeka opažen u bolesnika koji su primali atazanavir i/ili tenofovirdizoproksilfumarat bio je općenito sličan onomu u bolesnika koji nisu uzimali ove lijekove. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu.

Istodobna primjena raltegravira s antacidima koji sadrže dvovalentne kationе metala može kelacijom smanjiti apsorpciju raltegravira i tako dovesti do sniženja koncentracije raltegravira u plazmi. Uzimanje antacida koji sadrži aluminij i magnezij unutar 6 sati nakon primjene raltegravira značajno je snizilo koncentraciju raltegravira u plazmi. Iz toga se razloga istodobna primjena raltegravira s antacidima koji sadrže aluminij i/ili magnezij ne preporučuje. Istodobna primjena raltegravira s antacidom koji sadrži kalcijev karbonat snizila je koncentraciju raltegravira u plazmi; međutim, ta se interakcija ne smatra klinički značajnom. Stoga pri istodobnoj primjeni raltegravira i antacida koji sadrže kalcijev karbonat nije potrebno prilagođavati dozu.

Istodobna primjena raltegravira s drugim lijekovima koji povisuju želučani pH (npr. omeprazolom i famotidinom) može povećati stopu apsorpcije raltegravira i dovesti do povišenja koncentracije raltegravira u plazmi (vidjeti Tablicu 3). Sigurnosni profili u podskupini bolesnika koji su u ispitivanjima faze III uzimali inhibitore protonske pumpe ili antagoniste H2 receptora bili su usporedivi s onima u bolesnika koji nisu uzimali navedene antacide. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu kod primjene inhibitora protonske pumpe ili antagonista H2 receptora.

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Tablica 3
Podaci o farmakokinetičkim interakcijama u odraslih

Lijekovi po terapijskim područjima	**Interakcija** (mehanizam, ako je poznat)	**Preporuke za istodobnu primjenu**
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI		
Inhibitori proteaze (IP)		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 41% raltegravir C_{12h} ↑ 77% raltegravir C_{max} ↑ 24% (inhibicija UGT1A1)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 24% raltegravir C_{12h} ↓ 55% raltegravir C_{max} ↓ 18% (indukcija UGT1A1)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)		
efavirenz (raltegravir jednokratna doza od 400 mg)	raltegravir AUC ↓ 36% raltegravir C_{12h} ↓ 21% raltegravir C_{max} ↓ 36% (indukcija UGT1A1)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (mehanizam, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
etravirin (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C_{12h} ↓ 34% raltegravir C_{max} ↓ 11% (indukcija UGT1A1) etravirin AUC ↑ 10% etravirin C_{12h} ↑ 17% etravirin C_{max} ↑ 4%	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili etravirina.
Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze		
tenofovirdizoproksilfumarat (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 49% raltegravir C_{12h} ↑ 3% raltegravir C_{max} ↑ 64% (mehanizam interakcije je nepoznat) tenofovir AUC ↓ 10% tenofovir C_{24h} ↓ 13% tenofovir C_{max} ↓ 23%	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili tenofovirdizoproksilfumarata.
Inhibitori CCR5		
maravirok (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C_{12h} ↓ 28% raltegravir C_{max} ↓ 33% (mehanizam interakcije je nepoznat) maravirok AUC ↓ 14% maravirok C_{12h} ↓ 10% maravirok C_{max} ↓ 21%	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili maraviroka.
ANTIVIROTICI PROTIV HCV-a		
Inhibitori NS3/4A proteaze (IP)		
boceprevir (raltegravir jednokratna doza od 400 mg)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C_{12h} ↓ 25% raltegravir C_{max} ↑ 11% (mehanizam interakcije je nepoznat)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili boceprevira.
ANTIMIKROBNI LIJEKOVI		
Antimikobakterijski lijekovi		
rifampicin (raltegravir jednokratna doza od 400 mg)	raltegravir AUC ↓ 40% raltegravir C_{12h} ↓ 61% raltegravir C_{max} ↓ 38% (indukcija UGT1A1)	Rifampicin snižava razine raltegravira u plazmi. Ako je istodobna primjena s rifampicinom neizbježna, može se razmotriti udvostručenje doze raltegravira (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (mehanizam, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
SEDATIV		
midazolam (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	midazolam AUC ↓ 8% midazolam C_{max} ↑ 3%	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili midazolama. Ovi rezultati pokazuju da raltegravir nije ni induktor ni inhibitor CYP3A4 i stoga se ne očekuje da utječe na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati CYP3A4.
ANTACIDI KOJI SADRŽE KATIONE METALA		
antacid s aluminijevim i magnezijevim hidroksidom (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 49% raltegravir C_{12h} ↓ 63% raltegravir C_{max} ↓ 44% <u>2 sata prije raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C_{12h} ↓ 56% raltegravir C_{max} ↓ 51% <u>2 sata nakon raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C_{12h} ↓ 57% raltegravir C_{max} ↓ 24% <u>6 sati prije raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 13% raltegravir C_{12h} ↓ 50% raltegravir C_{max} ↓ 10% <u>6 sati nakon raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 11% raltegravir C_{12h} ↓ 49% raltegravir C_{max} ↓ 10% (kelacija kationa metala)	Antacidi koji sadrže aluminij i magnezij snižavaju koncentraciju raltegravira u plazmi. Istodobna primjena raltegravira s antacidima koji sadrže aluminij i/ili magnezij se ne preporučuje.
antacid s kalcijevim karbonatom (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C_{12h} ↓ 32% raltegravir C_{max} ↓ 52% (kelacija kationa metala)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
Drugi KATIONI METALA		
soli željeza	Očekivano: Raltegravir AUC ↓ (kelacija kationa metala)	Kada se soli željeza daju istovremeno s raltegravirom, očekuje se da će sniziti njegovu koncentraciju u plazmi; uzimanje soli željeza najmanje dva sata nakon primjene raltegravira može ograničiti ovaj učinak.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (mehanizam, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
BLOKATORI H2 RECEPTORA I INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
omeprazol (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C_{12h} ↑ 24% raltegravir C_{max} ↑ 51% (povećana topljivost)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
famotidin (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C_{12h} ↑ 6% raltegravir C_{max} ↑ 60% (povećana topljivost)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
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 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 ili metadona.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni raltegravir tableta za žvakanje 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 feto/neonatalne toksičnosti.

Raltegravir tablete za žvakanje smiju se primjenjivati tijekom trudnoće samo ako očekivana korist opravdava potencijalni rizik za fetus. Za upute o doziranju vidjeti dio 4.2.

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 tenofovirdizoproksilfumaratom 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 povezanima s primjenom raltegravira (samog ili u kombinaciji s drugim ART), kao i nuspojave utvrđene nakon stavljanja lijeka u promet, navedene su prema klasifikaciji organskih sustava. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 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, influenca, 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
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	sindrom imunološke rekonstitucije, preosjetljivost na lijekove, preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjen apetit

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave Raltegravir (sam ili u kombinaciji s drugim ART-om)
	manje često	kaheksija, diabetes mellitus, dislipidemija, hiperkolesterolemija, hiperglikemija, hiperlipidemija, hiperfagija, pojačan apetit, polidipsija, poremećaj masnog tkiva
Psihijatrijski poremećaji	često manje često	neuobičajeni snovi, insomnia, noćne more, neuobičajeno 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 sredoprsja	manje često	disfonija, epistaksa, nazalna kongestija
Poremećaji probavnog sustava	često manje često	distenzija abdomena, bol u abdomenu, dijareja, flatulencija, mučnina, povraćanje, dispepsija gastritis, nelagoda u abdomenu, bol u gornjem abdomenu, 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

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave Raltegravir (sam ili u kombinaciji s drugim ART-om)
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 nervoze, malaksalost, submandibularna nakupina, periferni edem, bol
Pretrage	često manje često	povišena alanin aminotransferaza, atipični limfociti, povišena aspartat aminotransferaza, povišeni trigliceridi u krvi, povišene lipaze, povišena pankreatična amilaza u krvi 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 prethodno liječenih i još neliječenih bolesnika, koji su započeli liječenje raltegravirom 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 raltegravirom 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).

Prijavljeni 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. 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 (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 lijeka bile su slične. Stope osipa (bilo kojeg uzroka) prilagođene s obzirom na izloženost iznosile su 10,9 na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali raltegravir + darunavir, 4,2 na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali raltegravir bez darunavira i 3,8 na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali darunavir bez raltegravira; dok su za osip povezan s lijekom u te tri skupine 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 raltegravirom 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 raltegravirom, u usporedbi s 11%, 10% odnosno 9% svih ostalih bolesnika koji su liječeni raltegravirom. 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 raltegravirom, u odnosu na 13%, 13% odnosno 5% svih ostalih bolesnika liječenih raltegravirom.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti u dobi od 2 do 18 godina
Raltegravir 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.

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

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

U jednog su bolesnika zabilježena odstupanja laboratorijskih vrijednosti povezanih s primjenom lijeka, 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 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 lijeka tijekom 48 tjedana bile usporedive s onima opaženima u odraslih.

Jedan je bolesnik imao ozbiljan alergijski osip 3. stupnja povezan s primjenom lijeka, 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 lijeka ISENTRESS 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 lijeka, ali su zabilježena tri laboratorijska štetna događaja povezana s primjenom lijeka (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 raltegravirom.

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 raltegravirom 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. Virusi 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 te 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.

Djelotvornost

Prethodno liječeni odrasli bolesnici
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 lijek 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 4 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 4
Ishod djelotvornosti 48. i 96. tjedna

Objedinjeni podaci BENCHMRK 1 i 2	**48 tjedana**		**96 tjedana**	
Parametar	**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-RNK > 100 000 kopija/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopija/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm^3	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 i ≤ 200 stanica/mm^3	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 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-RNK > 100 000 kopija/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopija/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm^3	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 i ≤ 200 stanica/mm^3	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 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	
Parametar	**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/mm^3				
Svi bolesnici‡	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Početne karakteristike‡				
HIV-RNK > 100 000 kopija/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopija/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm^3	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 i ≤ 200 stanica/mm^3	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 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 jedan aktivan lijek u sklopu OBT-a. Slično tomu, darunavir primijenjen kao dio OBT-a u bolesnika koji ga prije nisu primali računao se kao jedan aktivan lijek 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
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 (+) ritonavirom 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
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 efavirenza u dozi od 600 mg primijenjenim navečer prije spavanja, u kombinaciji s emtricitabinom (+) tenofovirdizoproksilfumaratom u bolesnika s HIV infekcijom i s > 5000 HIV-RNK kopija/ml koji prethodno nisu bili liječeni. Randomizacija je bila stratificirana

probirom na temelju razine HIV-RNK (≤ 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 efavirenzu (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 5 prikazani su ishodi (48. i 240. tjedna) liječenja bolesnika koji su primali preporučenu dozu raltegravira 400 mg dvaput na dan u ispitivanju STARTMRK.

Tablica 5
Ishod djelotvornosti 48. i 240. tjedna

Ispitivanje STARTMRK	**48 tjedana**		**240 tjedana**	
Parametar	**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-RNK > 100 000 kopija/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kopija/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm^3	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 i ≤ 200 stanica/mm^3	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 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)
Srednja vrijednost promjene broja CD4 stanica (95% CI), stanica/mm^3				
Svi bolesnici‡	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Početne karakteristike‡				
HIV-RNK > 100 000 kopija/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 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)

Ispitivanje STARTMRK	48 tjedana		240 tjedana	
Parametar	**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)**
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 (+) tenofovirdizoproksilfumaratom.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti u dobi od 2 do 18 godina
IMPAACT P1066 je otvoreno multicentrično ispitivanje faze I/II, za procjenu farmakokinetičkog profila, sigurnosti, podnošljivosti i djelotvornosti raltegravira u djece inficirane HIV-om. U ispitivanje je uključeno 126 prethodno liječene djece i adolescenata u dobi od 2 do 18 godina. Bolesnici su stratificirani prema dobi tako da su najprije uključivani adolescenti, a zatim sukcesivno mlađa djeca. Bolesnici su primali lijek ili u obliku tablete od 400 mg (u dobi od 6 do 18 godina) ili u obliku tablete za žvakanje (u dobi od 2 do manje od 12 godina). Raltegravir se primjenjivao s optimiziranom osnovnom terapijom.

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

Tablica 6
Početne karakteristike bolesnika i ishodi djelotvornosti u 24. i 48. tjednu iz ispitivanja IMPAACT P1066 (dob: 2 do 18 godina)

Parametar	**Populacija koja je primala konačnu dozu N=96**	
Demografski podaci		
Dob (godine), medijan [raspon]	13 [2 – 18]	
Muški spol	49%	
Rasa		
bijelci	34%	
crnci	59%	
Početne karakteristike		
HIV-1 RNK u plazmi (log_{10} kopija/ml), srednja vrijednost [raspon]	4,3 [2,7 – 6]	
Broj CD4 stanica (stanica/mm^3), medijan [raspon]	481 [0 – 2361]	
Postotak CD4 stanica, medijan [raspon]	23,3% [0 – 44]	
HIV-1 RNK > 100 000 kopija/ml	8%	
CDC HIV kategorija B ili C	59%	
Prethodna primjena ART-a, prema skupinama		
NNRTI	78%	
IP	83%	
Odgovor	**24. tjedan**	**48. tjedan**
Postigli smanjenje HIV-RNK za ≥ 1 log_{10} od početnih vrijednosti ili < 400 kopija/ml	72%	79%
Postigli < 50 HIV-RNK kopija/ml	54%	57%

Parametar	Populacija koja je primala konačnu dozu N=96	
Srednja vrijednost porasta broja CD4 stanica (%) u odnosu na početne vrijednosti	119 stanica/mm^3 (3,8%)	156 stanica/mm^3 (4,6%)

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

Tablica 7
Početne karakteristike bolesnika i ishodi djelotvornosti u 24. i 48. tjednu iz ispitivanja IMPAACT P1066 (dob: 4 tjedna do manje od 2 godine)

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

*Jedan je bolesnik imao mutaciju na položaju 155.

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 se može 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 $C_{12\,h}$ se nije bitno promijenio. Čini se da hrana povećava farmakokinetičku varijabilnost lijeka u odnosu na primjenu natašte.

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

U Tablici 8 prikazani su farmakokinetički parametri kod primjene tablete od 400 mg, tablete za žvakanje i granula za oralnu suspenziju, prema tjelesnoj težini.

Tablica 8
Farmakokinetički parametri raltegravira u ispitivanju IMPAACT P1066 nakon primjena doza navedenih u dijelu 4.2 (izuzev novorođenčadi)

Tjelesna težina	Oblik lijeka	Doza	N*	Geometrijska srednja vrijednost *(%CV†)* AUC $_{0\text{-}12h}$ (µM●h)	Geometrijska srednja vrijednost *(%CV†)* C_{12h} (nM)
≥ 25 kg	filmom obložena tableta	400 mg dvaput na dan	18	14,1 (*121%*)	233 (*157%*)
≥ 25 kg	tableta za žvakanje	doziranje na temelju tjelesne težine, vidjeti Tablicu 1	9	22,1 (*36%*)	113 (*80%*)
od 11 do manje od 25 kg	tableta za žvakanje	doziranje na temelju tjelesne težine, vidjeti vidjeti Tablicu 2	13	18,6 (*68%*)	82 (*123%*)
od 3 do manje od 20 kg	oralna suspenzija	doziranje na temelju tjelesne težine, vidjeti tablice za doziranje granula za oralnu suspenziju	19	24,5 (*43%*)	113 (*69%*)

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

Starije osobe
Dob nije imala kliničkog značajnog učinka na farmakokinetiku raltegravira u zdravih ispitanika i bolesnika s infekcijom virusom HIV-1 u ispitanom dobnom rasponu (od 19 do 84 godine uz nekoliko pojedinaca starijih od 65 godina).

Spol, rasa i indeks tjelesne mase
Nije bilo klinički važnih razlika u farmakokinetici lijeka s obzirom na spol, rasu i indeks tjelesne mase u odraslih.

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.

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).

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 mutageneze 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 400 mg dvaput na dan. Kod štakora su utvrđeni tumori (planocelularni karcinom) nosa/nazofarinksa, i to kod primjene doza od 300 i 600 mg/kg/dan kod ženki te 300 mg/kg na dan kod mužjaka. Te su novotvorine mogle nastati zbog aspiracije i/ili lokalnog nakupljanja lijeka 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 400 mg dvaput 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 kod fetusa štakora, različito od normalnog razvojnog procesa, kada je izloženost ženke raltegraviru bila približno 4,4 puta veća od izloženosti u ljudi pri dozi od 400 mg dvaput na dan izračunate na temelju $AUC_{0\text{-}24h}$. Pri razini izloženosti 3,4 puta većoj od izloženosti u ljudi kod primjene doze od 400 mg dvaput na dan izračunate na temelju $AUC_{0\text{-}24h}$ nisu zapaženi učinci na razvoj. Slični učinci nisu zapaženi kod kunića.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Tableta za žvakanje od 25 mg
- hidroksipropilceluloza
- sukraloza
- saharinnatrij
- natrijev citrat dihidrat
- manitol (E 421)
- amonijev glicirizat
- sorbitol (E 420)
- fruktoza
- aroma banane
- aroma naranče
- aroma za maskiranje okusa
- aspartam (E 951)
- saharoza
- krospovidon, tipa A
- natrijev stearilfumarat

- magnezijev stearat
- hipromeloza 2910/6cP
- makrogol/PEG 400
- etilceluloza 20 cP
- amonijev hidroksid
- trigliceridi srednje duljine lanca
- oleatna kiselina
- željezov oksid, žuti

Tableta za žvakanje od 100 mg
- hidroksipropilceluloza
- sukraloza
- saharinnatrij
- natrijev citrat dihidrat
- manitol (E 421)
- amonijev glicirizat
- sorbitol (E 420)
- fruktoza
- aroma banane
- aroma naranče
- aroma za maskiranje okusa
- aspartam (E 951)
- saharoza
- krospovidon, tipa A
- natrijev stearilfumarat
- magnezijev stearat
- hipromeloza 2910/6cP
- makrogol/PEG 400
- etilceluloza 20 cP
- amonijev hidroksid
- trigliceridi srednje duljine lanca
- oleatna kiselina
- željezov oksid, crveni
- željezov oksid, žuti

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu, sa sredstvom za sušenje radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, zalijepljenim zaštitnim pokrovom i silika gelom kao sredstvom za sušenje: 60 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/07/436/003 – 25 mg
EU/1/07/436/004 – 100 mg

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. prosinca 2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 14. svibnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

ISENTRESS 100 mg granule za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži 100 mg raltegravira (u obliku raltegravirkalija). Nakon rekonstitucije, koncentracija oralne suspenzije iznosi 10 mg/ml.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna vrećica sadrži do: 0,5 mg fruktoze, 1,5 mg sorbitola i 4,7 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralnu suspenziju.
Bijeli do bjelkasti granulirani prašak koji može sadržavati čestice žute ili bež do svijetlosmeđe boje, u vrećici za jednokratnu primjenu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ISENTRESS je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima indiciran za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) (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

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

S obzirom da oblici imaju različite farmakokinetičke profile, ni granule za oralnu suspenziju ni tablete za žvakanje ne smiju se zamijeniti tabletom od 400 mg ili tabletom od 600 mg (vidjeti dio 5.2).
Granule za oralnu suspenziju i tablete za žvakanje nisu ispitivane u adolescenata (u dobi od 12 do 18 godina) ili odraslih inficiranih HIV-om.

Novorođenčad, dojenčad i mala djeca
Doza se od rođenja određuje na temelju tjelesne težine, kako je prikazano u Tablici 1 i Tablici 2. Bolesnici mogu nastaviti primati granule za oralnu suspenziju dokle god je njihova tjelesna težina manja od 20 kg.
Za bolesnike tjelesne težine između 11 i 20 kg mogu se primijeniti ili granule za oralnu suspenziju ili tablete za žvakanje, kako je prikazano u Tablici 1 (vidjeti dio 5.2). Za dodatne informacije o doziranju, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za tablete za žvakanje.
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.

Tablica 1
Preporučena doza* ISENTRESS granula za oralnu suspenziju i tableta za žvakanje za pedijatrijske bolesnike u dobi od najmanje 4 tjedna i tjelesne težine od 3 do 25 kg

Tjelesna težina (kg)	Volumen (doza) suspenzije koji treba primijeniti	Broj tableta za žvakanje
od 3 do manje od 4	2,5 ml (25 mg) dvaput na dan	
od 4 do manje od 6	3 ml (30 mg) dvaput na dan	
od 6 do manje od 8	4 ml (40 mg) dvaput na dan	
od 8 do manje od 11	6 ml (60 mg) dvaput na dan	
od 11 do manje od 14†	8 ml (80 mg) dvaput na dan	3 x 25 mg dvaput na dan
od 14 do manje od 20†	10 ml (100 mg) dvaput na dan	1 x 100 mg dvaput na dan
od 20 do manje od 25		1,5 x 100 mg‡ dvaput na dan

*Preporuke za doziranje tableta za žvakanje i oralne suspenzije u 10 ml vode prema tjelesnoj težini temelje se na približnoj dozi od 6 mg/kg dvaput na dan *(vidjeti dio 5.2)*.
†U djece tjelesne težine između 11 i 20 kg mogu se koristiti oba oblika.
Napomena: Tablete za žvakanje dostupne su kao tablete od 25 mg i 100 mg.
‡Tableta za žvakanje od 100 mg može se podijeliti na jednake doze od 50 mg.
Međutim, lomljenje tableta treba izbjegavati kad god je to moguće.

Tablica 2
Preporučena doza lijeka ISENTRESS za oralnu suspenziju za terminsku novorođenčad (od rođenja do dobi od 4 tjedna [28 dana])*

Napomena: Ako je majka uzela ISENTRESS 2 – 24 sata prije poroda, novorođenčetu prvu dozu treba dati 24 – 48 sati nakon poroda.

Tjelesna težina (kg)	Volumen (doza) suspenzije koji treba primijeniti
Od rođenja do dobi od 1 tjedna – primjena jedanput na dan†	
od 2 do manje od 3	0,4 ml (4 mg) jedanput na dan
od 3 do manje od 4	0,5 ml (5 mg) jedanput na dan
od 4 do manje od 5	0,7 ml (7 mg) jedanput na dan
Dob od 1 do 4 tjedana – primjena dvaput na dan‡	
od 2 do manje od 3	0,8 ml (8 mg) dvaput na dan
od 3 do manje od 4	1 ml (10 mg) dvaput na dan
od 4 do manje od 5	1,5 ml (15 mg) dvaput na dan

*Nema dostupnih podataka o primjeni u nedonoščadi. Primjena lijeka ISENTRESS ne preporučuje se u nedonoščadi.
†Preporuke za doziranje temelje se na približnoj dozi od 1,5 mg/kg.
‡Preporuke za doziranje temelje se na približnoj dozi od 3 mg/kg.

Najviša doza oralne suspenzije je 100 mg dvaput na dan.

Jedna vrećica za jednokratnu primjenu sadrži 100 mg raltegravira koji se mora suspendirati u 10 ml vode kako bi se dobila konačna koncentracija od 10 mg po ml (vidjeti dio 6.6).

Treba se pridržavati dogovorenih kontrolnih pregleda jer se doza lijeka ISENTRESS mora prilagođavati kako dijete raste.

Dodatni dostupni oblici i jačine:
ISENTRESS je dostupan i u obliku tablete od 400 mg za primjenu u odraslih, adolescenata i djece tjelesne težine najmanje 25 kg koja mogu progutati tabletu. Za bolesnike tjelesne težine najmanje 25 kg koji ne mogu progutati tabletu, razmotrite primjenu tableta za žvakanje. Za dodatne informacije o doziranju, pročitajte sažetke opisa svojstava lijeka za tabletu od 400 mg i tablete za žvakanje.

ISENTRESS je za odrasle i pedijatrijske bolesnike (tjelesne težine od najmanje 40 kg) dostupan i u obliku tablete od 600 mg, koja se primjenjuje u dozi od 1200 mg jedanput na dan (dvije tablete od 600 mg) za liječenje bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni ili bolesnika koji su uz inicijalni režim liječenja lijekom ISENTRESS 400 mg dvaput na dan ostvarili virusnu supresiju. Za dodatne informacije o doziranju pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za tablete od 600 mg.

Starije osobe
Podaci o primjeni raltegravira u starijih osoba su ograničeni (vidjeti dio 5.2). Stoga ISENTRESS 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 ISENTRESS treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Peroralna primjena.
ISENTRESS granule za oralnu suspenziju mogu se primjenjivati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

Za pojedinosti o pripremi i primjeni suspenzije vidjeti dio 6.6.

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.

Antacidi

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

Rifampicin

Potreban je oprez kod istodobne primjene raltegravira sa snažnim induktorima uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1 (npr. rifampicin). Rifampicin snižava koncentraciju raltegravira u plazmi; utjecaj na djelotvornost raltegravira nije poznat. Međutim, ako je istodobna primjena s rifampicinom neizbježna, može se razmotriti udvostručenje doze raltegravira u odraslih. Nema podataka na temelju kojih bi se mogle dati smjernice za istodobnu primjenu raltegravira s rifampicinom u bolesnika mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.5).

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 raltegravir (vidjeti dio 4.8).

Fruktoza

Ovaj lijek sadrži do 0,5 mg fruktoze po vrećici.
Fruktoza može oštetiti zube.

Saharoza

Ovaj lijek sadrži do 4,7 mg saharoze po vrećici.
Saharoza može štetiti zubima.
Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži do 1,5 mg sorbitola (E 420) po vrećici.
Sorbitol u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

Natrij

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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 inhibira transport posredovan P-glikoproteinom. Na osnovu ovih podataka ne očekuje se da raltegravir utječe na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati tih enzima ili P-glikoproteina.

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 raltegravir nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku etravirina, maraviroka, tenofovirdizoproksilfumarata, hormonskih kontraceptiva, metadona, midazolama ili boceprevira.

U nekim je ispitivanjima istodobna primjena raltegravira i darunavira dovela do blagog sniženja koncentracija darunavira u plazmi; mehanizam u pozadini tog učinka nije poznat. Međutim, učinak raltegravira na plazmatske koncentracije darunavira ne doima se klinički značajnim.

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku raltegravira

Obzirom da se raltegravir primarno metabolizira putem UGT1A1 potreban je oprez kada se raltegravir primjenjuje istodobno sa snažnim induktorima UGT1A1 (npr. rifampicinom). Rifampicin snižava koncentraciju raltegravira u plazmi; utjecaj na djelotvornost raltegravira nije poznat. Međutim, ako je istodobna primjena s rifampicinom neizbježna, može se razmotriti udvostručenje doze raltegravir u odraslih. Nema podataka na temelju kojih bi se mogle dati smjernice za istodobnu primjenu raltegravira s rifampicinom u bolesnika mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.4). Nije poznat utjecaj drugih snažnih induktora enzima metabolizma lijekova, poput fenitoina i fenobarbitala, na UGT1A1. Manje potentni induktori (npr. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoidi, gospina trava, pioglitazon) mogu se primjenjivati s preporučenom dozom raltegravira.

Istodobna primjena raltegravira s lijekovima za koje se zna da su potentni inhibitori UGT1A1 (npr. atazanavir) može povisiti koncentraciju raltegravira u plazmi. Manje potentni inhibitori UGT1A1 (npr. indinavir, sakvinavir) mogu također povisiti koncentraciju raltegravira u plazmi, no u manjoj mjeri nego atanazavir. Nadalje, tenofovirdizoproksilfumarat može povisiti koncentraciju raltegravira u plazmi, ali nije poznat mehanizam ovog učinka (vidjeti Tablicu 3). Iz kliničkih ispitivanja velik je udio bolesnika u sklopu optimizirane osnovne terapije primao atazanavir i/ili tenofovirdizoproksilfumarat, oba lijeka koji povisuju koncentraciju raltegravira u plazmi. Sigurnosni profil lijeka opažen u bolesnika koji su primali atazanavir i/ili tenofovirdizoproksilfumarat bio je općenito sličan onomu u bolesnika koji nisu uzimali ove lijekove. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu.

Istodobna primjena raltegravira s antacidima koji sadrže dvovalentne kationе metala može kelacijom smanjiti apsorpciju raltegravira i tako dovesti do sniženja koncentracije raltegravira u plazmi. Uzimanje antacida koji sadrži aluminij i magnezij unutar 6 sati nakon primjene raltegravira značajno je snizilo koncentraciju raltegravira u plazmi. Iz toga se razloga istodobna primjena raltegravira s antacidima koji sadrže aluminij i/ili magnezij ne preporučuje. Istodobna primjena raltegravira s antacidom koji sadrži kalcijev karbonat snizila je koncentraciju raltegravira u plazmi; međutim, ta se interakcija ne smatra kliničkim značajnom. Stoga pri istodobnoj primjeni raltegravira i antacida koji sadrže kalcijev karbonat nije potrebno prilagođavati dozu.

Istodobna primjena raltegravira s drugim lijekovima koji povisuju želučani pH (npr. omeprazolom i famotidinom) može povećati stopu apsorpcije raltegravira i dovesti do povišenja koncentracije raltegravira u plazmi (vidjeti Tablicu 3). Sigurnosni profili u podskupini bolesnika koji su u ispitivanjima faze III uzimali inhibitore protonske pumpe ili antagoniste H2 receptora bili su usporedivi s onima u bolesnika koji nisu uzimali navedene antacide. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu kod primjene inhibitora protonske pumpe ili antagonista H2 receptora.

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Tablica 3
Podaci o farmakokinetičkim interakcijama

Lijekovi po terapijskim područjima	**Interakcija** (mehanizam, ako je poznat)	**Preporuke za istodobnu primjenu**
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI		
Inhibitori proteaze (IP)		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 41% raltegravir C_{12h} ↑ 77% raltegravir C_{max} ↑ 24% (inhibicija UGT1A1)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 24% raltegravir C_{12h} ↓ 55% raltegravir C_{max} ↓ 18% (indukcija UGT1A1)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)		
efavirenz (raltegravir jednokratna doza od 400 mg)	raltegravir AUC ↓ 36% raltegravir C_{12h} ↓ 21% raltegravir C_{max} ↓ 36% (indukcija UGT1A1)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
etravirin (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C_{12h} ↓ 34% raltegravir C_{max} ↓ 11% (indukcija UGT1A1) etravirin AUC ↑ 10% etravirin C_{12h} ↑ 17% etravirin C_{max} ↑ 4%	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili etravirina.
Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze		
tenofovirdizoproksilfumarat (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 49% raltegravir C_{12h} ↑ 3% raltegravir C_{max} ↑ 64% (mehanizam interakcije je nepoznat) tenofovir AUC ↓ 10% tenofovir C_{24h} ↓ 13% tenofovir C_{max} ↓ 23%	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili tenofovirdizoproksilfumarata.
Inhibitori CCR5		
maravirok (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C_{12h} ↓ 28% raltegravir C_{max} ↓ 33% (mehanizam interakcije je nepoznat) maravirok AUC ↓ 14% maravirok C_{12h} ↓ 10% maravirok C_{max} ↓ 21%	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili maraviroka.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (mehanizam, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
ANTIVIROTICI PROTIV HCV-a		
Inhibitori NS3/4A proteaze (IP)		
boceprevir (raltegravir jednokratna doza od 400 mg)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C_{12h} ↓ 25% raltegravir C_{max} ↑ 11% (mehanizam interakcije je nepoznat)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili boceprevira.
ANTIMIKROBNI LIJEKOVI		
Antimikobakterijski lijekovi		
rifampicin (raltegravir jednokratna doza od 400 mg)	raltegravir AUC ↓ 40% raltegravir C_{12h} ↓ 61% raltegravir C_{max} ↓ 38% (indukcija UGT1A1)	Rifampicin snižava razine raltegravira u plazmi. Ako je istodobna primjena s rifampicinom neizbježna, može se razmotriti udvostručenje doze raltegravira (vidjeti dio 4.4).
SEDATIV		
midazolam (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	midazolam AUC ↓ 8% midazolam C_{max} ↑ 3%	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira ili midazolama. Ovi rezultati pokazuju da raltegravir nije ni induktor ni inhibitor CYP3A4 i stoga se ne očekuje da utječe na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati CYP3A4.
ANTACIDI KOJI SADRŽE KATIONE METALA		
antacid s aluminijevim i magnezijevim hidroksidom (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 49% raltegravir C_{12h} ↓ 63% raltegravir C_{max} ↓ 44% <u>2 sata prije raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C_{12h} ↓ 56% raltegravir C_{max} ↓ 51% <u>2 sata nakon raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C_{12h} ↓ 57% raltegravir C_{max} ↓ 24% <u>6 sati prije raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 13% raltegravir C_{12h} ↓ 50% raltegravir C_{max} ↓ 10% <u>6 sati nakon raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 11% raltegravir C_{12h} ↓ 49% raltegravir C_{max} ↓ 10% (kelacija kationa metala)	Antacidi koji sadrže aluminij i magnezij snižavaju koncentraciju raltegravira u plazmi. Istodobna primjena raltegravira s antacidima koji sadrže aluminij i/ili magnezij se ne preporučuje.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (mehanizam, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
antacid s kalcijevim karbonatom (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C_{12h} ↓ 32% raltegravir C_{max} ↓ 52% (kelacija kationa metala)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
Drugi KATIONI METALA		
soli željeza	Očekivano: Raltegravir AUC ↓ (kelacija kationa metala)	Kada se soli željeza daju istovremeno s raltegravirom, 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_{12h} ↑ 24% raltegravir C_{max} ↑ 51% (povećana topljivost)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
famotidin (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C_{12h} ↑ 6% raltegravir C_{max} ↑ 60% (povećana topljivost)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
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 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 ili metadona.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni raltegravir granula za oralnu suspenziju 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 feto/neonatalne toksičnosti.

Raltegravir granule za oralnu suspenziju smiju se primjenjivati tijekom trudnoće samo ako očekivana korist opravdava potencijalni rizik za fetus. Za upute o doziranju vidjeti dio 4.2.

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 tenofovirdizoproksilfumaratom 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 povezanima s primjenom raltegravira (samog ili u kombinaciji s drugim ART), kao i nuspojave utvrđene nakon stavljanja lijeka u promet, navedene su prema klasifikaciji organskih sustava. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 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, influenca, 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
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	neuobičajeni snovi, insomnia, noćne more, neuobičajeno 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 sredoprsja	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 abdomenu, 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 nervoze, 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 prethodno liječenih i još neliječenih bolesnika, koji su započeli liječenje raltegravirom 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 raltegravirom 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).

Prijavljeni 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. 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 (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 lijeka bile su slične. Stope osipa (bilo kojeg uzroka) prilagođene s obzirom na izloženost iznosile su 10,9 na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali raltegravir + darunavir, 4,2 na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali raltegravir bez darunavira i 3,8 na 100 bolesnik-

godina u bolesnika koji su primali darunavir bez raltegravira; dok su za osip povezan s lijekom u te tri skupine 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 raltegravirom 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 raltegravirom, u usporedbi s 11%, 10% odnosno 9% svih ostalih bolesnika koji su liječeni raltegravirom. 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 raltegravirom, u odnosu na 13%, 13% odnosno 5% svih ostalih bolesnika liječenih raltegravirom.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti u dobi od 2 do 18 godina
Raltegravir 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.

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

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

U jednog su bolesnika zabilježena odstupanja laboratorijskih vrijednosti povezanih s primjenom lijeka, 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 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 lijeka tijekom 48 tjedana bile usporedive s onima opaženima u odraslih.

Jedan je bolesnik imao ozbiljan alergijski osip 3. stupnja povezan s primjenom lijeka, 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 lijeka ISENTRESS 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 lijeka, ali su zabilježena tri laboratorijska štetna događaja povezana s primjenom lijeka (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 raltegravirom.

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 raltegravirom 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. Virusi 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 te 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.

Djelotvornost

Prethodno liječeni odrasli bolesnici
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 lijek 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 4 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 4
Ishod djelotvornosti 48. i 96. tjedna

Objedinjeni podaci BENCHMRK 1 i 2	48 tjedana		96 tjedana	
Parametar	**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-RNK > 100 000 kopija/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopija/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm^3	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 i ≤ 200 stanica/mm^3	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 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-RNK > 100 000 kopija/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopija/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm^3	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 i ≤ 200 stanica/mm^3	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 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)
Srednja vrijednost promjene broja CD4 stanica (95% CI), stanica/mm^3				
Svi bolesnici‡	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Početne karakteristike‡				
HIV-RNK > 100 000 kopija/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopija/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm^3	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 i ≤ 200 stanica/mm^3	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 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 jedan aktivan lijek u sklopu OBT-a. Slično tomu, darunavir primijenjen kao dio OBT-a u bolesnika koji ga prije nisu primali računao se kao jedan aktivan lijek 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
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 (+) ritonavirom 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
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 efavirenza u dozi od 600 mg primijenjenim navečer prije spavanja, u kombinaciji s emtricitabinom (+) tenofovirdizoproksilfumaratom u bolesnika s HIV infekcijom i s > 5000 HIV-RNK kopija/ml koji prethodno nisu bili liječeni. Randomizacija je bila stratificirana probirom na temelju razine HIV-RNK (≤ 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 efavirenzu (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 5 prikazani su ishodi (48. i 240. tjedna) liječenja bolesnika koji su primali preporučenu dozu raltegravira 400 mg dvaput na dan u ispitivanju STARTMRK.

Tablica 5
Ishod djelotvornosti 48. i 240. tjedna

Ispitivanje STARTMRK	48 tjedana		240 tjedana	
Parametar	**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-RNK > 100 000 kopija/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kopija/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm^3	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 i ≤ 200 stanica/mm^3	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 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)
Srednja vrijednost promjene broja CD4 stanica (95% CI), stanica/mm^3				
Svi bolesnici‡	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Početne karakteristike‡				
HIV-RNK > 100 000 kopija/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 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 (+) tenofovirdizoproksilfumaratom.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti u dobi od 2 do 18 godina
IMPAACT P1066 je otvoreno multicentrično ispitivanje faze I/II, za procjenu farmakokinetičkog profila, sigurnosti, podnošljivosti i djelotvornosti raltegravira u djece inficirane HIV-om. U ispitivanje

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

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

Tablica 6
Početne karakteristike bolesnika i ishodi djelotvornosti u 24. i 48. tjednu iz ispitivanja IMPAACT P1066 (dob: 2 do 18 godina)

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

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

Tablica 7
Početne karakteristike bolesnika i ishodi djelotvornosti u 24. i 48. tjednu iz ispitivanja IMPAACT P1066 (dob: 4 tjedna do manje od 2 godine)

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

*Jedan je bolesnik imao mutaciju na položaju 155.

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 se može 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 $C_{12\,h}$ porastao 4,1 puta. Primjena raltegravira nakon obroka siromašnog mastima dovela je do pada AUC-a za 46% i C_{max} za 52%, a $C_{12\,h}$ se nije bitno

promijenio. Čini se da hrana povećava farmakokinetičku varijabilnost lijeka u odnosu na primjenu natašte.

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

U Tablici 8 prikazani su farmakokinetički parametri kod primjene tablete od 400 mg, tablete za žvakanje i granula za oralnu suspenziju, prema tjelesnoj težini.

Tablica 8
Farmakokinetički parametri raltegravira u ispitivanju IMPAACT P1066 nakon primjena doza navedenih u dijelu 4.2

Tjelesna težina	Oblik lijeka	Doza	N*	Geometrijska srednja vrijednost *(%CV†)* AUC $_{0\text{-}12h}$ (µM●h)	Geometrijska srednja vrijednost *(%CV†)* C_{12h} (nM)
≥ 25 kg	filmom obložena tableta	400 mg dvaput na dan	18	14,1 (*121%*)	233 (*157%*)
≥ 25 kg	tableta za žvakanje	doziranje na temelju tjelesne težine, vidjeti tablice za doziranje tableta za žvakanje	9	22,1 (*36%*)	113 (*80%*)
od 11 do manje od 25 kg	tableta za žvakanje	doziranje na temelju tjelesne težine, vidjeti tablice za doziranje tableta za žvakanje	13	18,6 (*68%*)	82 (*123%*)
od 3 do manje od 20 kg	oralna suspenzija	doziranje na temelju tjelesne težine, vidjeti Tablicu 1	19	24,5 (*43%*)	113 (*69%*)

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

Novorođenčad izložena virusu HIV-1
Ispitivanje IMPAACT P1110 bilo je ispitivanje faze I provedeno radi ocjene sigurnosti i farmakokinetike raltegravir granula za suspenziju uz standardnu terapiju za PMTCT u terminske novorođenčadi izložene virusu HIV-1. Novorođenčad u Kohorti 1 (N=16, od kojih je 10 bilo izloženo raltegraviru *in utero*, a 6 nije bilo izloženo raltegraviru *in utero*) primila je 2 pojedinačne doze raltegravir granula za oralnu suspenziju (unutar 48 sati od rođenja te od 7 do 10 dana nakon rođenja); novorođenčad u Kohorti 2 (N=26, nijedno novorođenče nije bilo izloženo raltegraviru *in utero*) primala je dozu raltegravir granula za oralnu suspenziju tijekom 6 tjedana: 1,5 mg/kg jedanput na dan, počevši unutar 48 sati od rođenja pa do 1. tjedna; 3 mg/kg dvaput na dan od 2. do 4. tjedna; te 6 mg/kg dvaput na dan u 5. i 6. tjednu.

Tablica 9 prikazuje farmakokinetičke parametre za novorođenčad u Kohorti 2 nakon rođenja i u dobi od 2 tjedna. Raltegravir se *in vivo* u ljudi eliminira prvenstveno putem glukuronidacije u kojoj posreduje enzim UGT1A1. Katalitička aktivnost enzima UGT1A1 zanemariva je pri rođenju, a nakon toga sazrijeva. Kod preporučene doze za novorođenčad mlađu od 4 tjedna uzeto je u obzir brzo povećanje aktivnosti enzima UGT1A1 i klirensa lijeka od rođenja do 4. tjedna života.

Tablica 9
Farmakokinetički parametri raltegravira u ispitivanju IMPAACT P1110 nakon primjene granula za suspenziju u dozi određenoj prema dobi i tjelesnoj težini

Dob (sati/dani) pri uzimanju uzorka za određivanje farmakokinetičkih parametara	Doza (vidjeti Tablicu 2)	N*	Geometrijska srednja vrijednost (%CV†) AUC (mg*h/l)	Geometrijska srednja vrijednost (% CV†) C_{trough} (ng/ml)
Rođenje – 48 sati	1,5 mg/kg jedanput na dan	25	38,2 (38,4%)‡	947,9 (64,2%)‡
15 – 18 dana	3,0 mg/kg dvaput na dan	23	14,3 (43,3%)§	558 (83,7%)§

*Broj bolesnika s intenzivnim farmakokinetičkim (PK) rezultatima pri konačnoj preporučenoj dozi.
†Geometrijski koeficijent varijacije.
‡AUC0-24h (N = 24); C24h
§AUC0-12h; C12h

Starije osobe
Dob nije imala klinički značajnog učinka na farmakokinetiku raltegravira u zdravih ispitanika i bolesnika s infekcijom virusom HIV-1 u ispitanom dobnom rasponu (od 19 do 84 godine uz nekoliko pojedinaca starijih od 65 godina).

Spol, rasa i indeks tjelesne mase
Nije bilo klinički važnih razlika u farmakokinetici lijeka s obzirom na spol, rasu i indeks tjelesne mase u odraslih.

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.

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).

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 mutageneze 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 400 mg dvaput na dan. Kod štakora su utvrđeni tumori (planocelularni karcinom) nosa/nazofarinksa, i to kod primjene doza od 300 i 600 mg/kg/dan kod ženki te 300 mg/kg na dan kod mužjaka. Te su novotvorine mogle nastati zbog aspiracije i/ili lokalnog nakupljanja lijeka 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 400 mg dvaput 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, kod fetusa štakora, kada je izloženost ženke raltegraviru bila približno 4,4 puta veća od izloženosti u ljudi pri dozi od 400 mg dvaput na dan izračunate na temelju AUC_{0-24h}. Pri razini izloženosti 3,4 puta većoj od izloženosti u ljudi kod primjene doze od 400 mg dvaput na dan izračunate na temelju AUC_{0-24h} nisu zapaženi učinci na razvoj. Slični učinci nisu zapaženi kod kunića.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

- hidroksipropilceluloza
- sukraloza
- manitol (E 421)
- amonijev glicirizat
- sorbitol (E 420)
- fruktoza
- aroma banane
- saharoza
- krospovidon, tipa A
- magnezijev stearat
- hipromeloza 2910/6cP
- makrogol/PEG 400
- etilceluloza 20 cP
- amonijev hidroksid
- trigliceridi srednje duljine lanca
- oleatna kiselina
- mikrokristalična celuloza
- umrežena karmelozanatrij

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena vrećica: 3 godine.
Nakon rekonstitucije: 30 minuta ako se čuva na temperaturi od ili ispod 30 ºC.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PET/aluminij/LLDPE vrećice.
Jedna kutija sadrži 60 vrećica, dvije štrcaljke od 1 ml, dvije štrcaljke od 3 ml i dvije štrcaljke od 10 ml za doziranje kroz usta te 2 čaše za miješanje.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Jedna vrećica za jednokratnu primjenu sadrži 100 mg raltegravira koji se mora suspendirati u 10 ml vode kako bi se dobila konačna koncentracija od 10 mg po ml.

Nakon primjene potrebnog volumena, preostala suspenzija u čaši za miješanje ne može se ponovno upotrijebiti te se mora zbrinuti.

Roditelje i/ili skrbnike treba uputiti da pročitaju knjižicu s uputama za primjenu prije pripreme i primjene ISENTRESS granula za oralnu suspenziju pedijatrijskim bolesnicima.

Doza se mora primijeniti kroz usta unutar 30 minuta od pripreme (miješanja).

Potpune informacije o pripremi i primjeni suspenzije mogu se naći u knjižici s uputama za primjenu koja se nalazi u kutiji.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/07/436/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. prosinca 2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 14. svibnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za 400 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

ISENTRESS 400 mg filmom obložene tablete
raltegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 400 mg raltegravira (u obliku raltegravirkalija).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje: 180 (3 boce sa 60) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte prelaziti na druge jačine ili formulacije lijeka Isentress bez prethodnog razgovora s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/07/436/001
EU/1/07/436/002 180 filmom obloženih tableta (3 boce sa 60)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ISENTRESS 400 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Boca za ISENTRESS 400 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

ISENTRESS 400 mg filmom obložene tablete
raltegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 400 mg raltegravira (u obliku raltegravirkalija).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte prelaziti na druge jačine ili formulacije lijeka Isentress bez prethodnog razgovora s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

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

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za 600 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

ISENTRESS 600 mg filmom obložene tablete
raltegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje: 180 (3 boce sa 60) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta
Dvije tablete jedanput na dan

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte prelaziti na druge jačine ili formulacije lijeka Isentress bez prethodnog razgovora s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/07/436/006
EU/1/07/436/007 180 filmom obloženih tableta (3 boce sa 60)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ISENTRESS 600 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Boca za ISENTRESS 600 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

ISENTRESS 600 mg filmom obložene tablete
raltegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta
Dvije tablete jedanput na dan

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte prelaziti na druge jačine ili formulacije lijeka Isentress bez prethodnog razgovora s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

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

EU/1/07/436/006
EU/1/07/436/007

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za 100 mg tablete za žvakanje

1. NAZIV LIJEKA

ISENTRESS 100 mg tablete za žvakanje
raltegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg raltegravira (u obliku raltegravirkalija).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži fruktozu, sorbitol, saharozu i aspartam. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tableta za žvakanje

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte prelaziti na druge jačine ili formulacije lijeka Isentress bez prethodnog razgovora s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/07/436/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ISENTRESS 100 mg tablete za žvakanje

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

ISENTRESS 100 mg - naljepnica boce

1. NAZIV LIJEKA

ISENTRESS 100 mg tablete za žvakanje
raltegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg raltegravira (u obliku raltegravirkalija).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži fruktozu, E 420, saharozu i E 951. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tableta za žvakanje

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte prelaziti na druge jačine ili formulacije lijeka Isentress bez prethodnog razgovora s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

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

EU/1/07/436/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za 25 mg tablete za žvakanje

1. NAZIV LIJEKA

ISENTRESS 25 mg tablete za žvakanje
raltegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 25 mg raltegravira (u obliku raltegravirkalija).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži fruktozu, sorbitol, saharozu i aspartam. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tableta za žvakanje

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte prelaziti na druge jačine ili formulacije lijeka Isentress bez prethodnog razgovora s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/07/436/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ISENTRESS 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

ISENTRESS 25 mg - naljepnica boce

1. NAZIV LIJEKA

ISENTRESS 25 mg tablete za žvakanje
raltegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 25 mg raltegravira (u obliku raltegravirkalija).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži fruktozu, E 420, saharozu i E 951. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tableta za žvakanje

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte prelaziti na druge jačine ili formulacije lijeka Isentress bez prethodnog razgovora s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

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

EU/1/07/436/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za ISENTRESS 100 mg granule za oralnu suspenziju

1. NAZIV LIJEKA

ISENTRESS 100 mg granule za oralnu suspenziju
raltegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 100 mg raltegravira (u obliku raltegravirkalija). Nakon pripreme za primjenu, koncentracija oralne suspenzije iznosi 10 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži fruktozu, sorbitol i saharozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 vrećica, dvije štrcaljke od 1 ml, dvije štrcaljke od 3 ml i dvije štrcaljke od 10 ml za doziranje kroz usta te 2 čaše za miješanje.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku i knjižicu s uputama za primjenu.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte prelaziti na druge jačine ili formulacije lijeka Isentress bez prethodnog razgovora s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/07/436/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ISENTRESS 100 mg granule za oralnu suspenziju

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MALOM UNUTARNJEM PAKIRANJU

Jednodozne vrećice ISENTRESS 100 mg granule za oralnu suspenziju – folija vrećice

1. NAZIV LIJEKA

ISENTRESS 100 mg granule
raltegravir
Kroz usta

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Isentress 400 mg filmom obložene tablete
raltegravir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
Ako ste roditelj djeteta koje uzima lijek Isentress, pažljivo pročitajte cijelu uputu zajedno s djetetom.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Isentress i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Isentress
3. Kako uzimati Isentress
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Isentress
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Isentress i za što se koristi

Što je Isentress
Isentress sadrži djelatnu tvar raltegravir. Isentress je protuvirusni lijek koji djeluje protiv virusa humane imunodeficijencije (HIV). Taj virus uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA).

Kako djeluje Isentress
Virus proizvodi enzim koji se naziva HIV integraza. Ovaj enzim pomaže virusu da se umnožava u tjelesnim stanicama. Isentress onemogućuje djelovanje tog enzima. Kada se primjenjuje s drugim lijekovima, Isentress može smanjiti količinu HIV-a u krvi (ta se količina naziva "virusno opterećenje") i povećati broj CD4 stanica (vrste bijelih krvnih stanica koje imaju važnu ulogu u održavanju zdravog imunološkog sustava kako bi se mogao boriti protiv zaraze). Smanjenjem količine HIV-a u krvi može se poboljšati funkcioniranje Vašeg imunološkog sustava. To znači da se tijelo može bolje boriti s infekcijom.

Kada treba primijeniti Isentress
Isentress se primjenjuje za liječenje osoba koje su zaražene HIV-om. Liječnik Vam je propisao Isentress da pomogne HIV infekciju držati pod kontrolom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Isentress

Nemojte uzimati Isentress
- ako ste alergični na raltegravir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Isentress.

Zapamtite da Isentress neće izliječiti HIV infekciju. To znači da i dalje možete obolijevati od infekcija ili drugih bolesti povezanih sa zarazom HIV-om. Dok uzimate ovaj lijek morate nastaviti redovito posjećivati svog liječnika.

Tegobe s mentalnim zdravljem
Obavijestite liječnika ako ste imali depresiju ili neku psihijatrijsku bolest. U nekih bolesnika koji su uzimali ovaj lijek prijavljena je depresija, uključujući misli o samoubojstvu i samoubilačko ponašanje, osobito u bolesnika koji su ranije imali depresiju ili psihijatrijsku bolest.

Tegobe s kostima
U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (propadanje koštanog tkiva zbog prestanka opskrbe kosti krvlju). Neki od mnogih rizičnih čimbenika za razvoj ove bolesti mogu biti, između ostalog, trajanje liječenja kombiniranom antiretrovirusnom terapijom, uzimanje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, ozbiljno smanjenje aktivnosti imunološkog sustava te povišen indeks tjelesne mase. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi u zglobovima (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i poteškoće pri kretanju. Ako primijetite neki od tih simptoma, obavijestite svog liječnika.

Jetrene tegobe
Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako ste ranije već imali tegoba s jetrom, uključujući hepatitis B ili C. Liječnik će možda procijeniti težinu bolesti jetre prije nego odluči možete li uzimati ovaj lijek.

Infekcije
Primijetite li bilo koji simptom infekcije, primjerice vrućicu i/ili opće loše osjećanje, odmah o tome obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom koji su već imali oportunističke infekcije mogu se ubrzo nakon početka primjene lijeka protiv HIV-a pojaviti znakovi i simptomi upale od prijašnjih infekcija. Vjeruje se da su ti simptomi posljedica poboljšanog imunološkog odgovora koji omogućuje da se tijelo bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma.

Osim oportunističkih infekcija, nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije mogu nastupiti i autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo u tijelu). Autoimuni poremećaji mogu se javiti više mjeseci nakon početka liječenja. Primijetite li bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i podiže se prema trupu tijela, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, molimo odmah o tome obavijestite svog liječnika radi potrebnog liječenja.

Mišićne tegobe
Ako tijekom uzimanja ovog lijeka osjetite bol, osjetljivost ili slabost u mišićima nepoznatog uzroka, odmah se javite liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Kožne tegobe
Odmah se javite liječniku ako dobijete osip. U nekih bolesnika koji su uzimali ovaj lijek prijavljeni su slučajevi teških i po život opasnih kožnih i alergijskih reakcija.

Drugi lijekovi i Isentress
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Moguće je međusobno djelovanje lijeka Isentress i drugih lijekova.
Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti:

- antacide (lijekove koji suzbijaju ili neutraliziraju kiselinu u želucu radi ublažavanja probavnih tegoba i žgaravice). Ne preporučuje se uzimati Isentress s određenim antacidima (onima koji sadrže aluminij i/ili magnezij). Razgovarajte s liječnikom o drugim antacidima koje možete uzimati.

- soli željeza (za liječenje i sprječavanje manjka željeza ili anemije). Morate pričekati najmanje dva sata između uzimanja soli željeza i lijeka Isentress, s obzirom na to da ti lijekovi mogu umanjiti djelotvornost lijeka Isentress.
- rifampicin (lijek za liječenje nekih zaraznih bolesti poput tuberkuloze), jer on može sniziti koncentraciju lijeka Isentress u Vašem tijelu. Liječnik će možda razmisliti o povećanju doze lijeka Isentress ako uzimate rifampicin.

Isentress s hranom i pićem
Vidjeti dio 3.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.
- Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Ako ste trudni ili dojite, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ako nakon uzimanja ovog lijeka osjetite omaglicu, nemojte raditi sa strojevima niti upravljati vozilom ili biciklom.

Isentress sadrži laktozu
Ovaj lijek sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

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

3. Kako uzimati Isentress

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni. Isentress se mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV-a.

Koliko lijeka uzeti
Odrasli
Preporučena doza je 1 tableta (400 mg) kroz usta, dvaput na dan.

Primjena u djece i adolescenata
Preporučena doza lijeka Isentress je 400 mg kroz usta, dvaput na dan za adolescente i djecu koja imaju najmanje 25 kg.

Nemojte žvakati, drobiti niti lomiti tablete jer to može promijeniti razinu lijeka u tijelu. Ovaj lijek može se uzimati s hranom i pićem ili bez njih.

Isentress je dostupan i u obliku tableta od 600 mg, tableta za žvakanje te granula za oralnu suspenziju. Nemojte prelaziti s tableta od 400 mg na tablete od 600 mg, tablete za žvakanje ili granule za oralnu suspenziju i obrnuto ako prethodno niste o tome razgovarali sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

Ako uzmete više Isentress tableta nego što ste trebali
Nemojte uzeti više tableta nego što je preporučio liječnik. Ako uzmete previše tableta, javite se liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Isentress
- Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite.
- Međutim, ako je već vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Isentress
Važno je da Isentress uzimate točno onako kako Vas je uputio liječnik. Nemojte mijenjati dozu niti prestati uzimati ovaj lijek ako prethodno niste o tome razgovarali sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom. Nemojte ga prestati uzimati zbog sljedećih razloga:
- Vrlo je važno da sve lijekove za liječenje HIV-a uzimate pridržavajući se liječničkih uputa i u propisano doba dana. Time možete poboljšati djelovanje lijekova te umanjiti mogućnost da lijekovi koje uzimate postanu nedjelotvorni protiv HIV-a (to se naziva i "otpornost na lijek").
- Kada se Vaša zaliha lijeka Isentress približi kraju, nabavite novu količinu od svog liječnika ili ljekarnika. To je zato jer je vrlo važno da ne ostanete bez lijeka, makar i na kratko. Naime, tijekom kratkog prekida uzimanja lijeka količina virusa u krvi može se povećati. To može značiti da je virus HIV-a postao otporan na Isentress i postaje ga teže liječiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave – one su manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Odmah se javite liječniku ako primijetite bilo što od sljedećeg:
- infekciju virusom herpesa, uključujući herpes zoster
- anemiju, uključujući onu uzrokovanu niskom razinom željeza
- znakove i simptome infekcije ili upale
- mentalni poremećaj
- namjera ili pokušaj samoubojstva
- upalu želuca
- upalu jetre
- zatajenje jetre
- alergijski osip
- određene vrste bubrežnih tegoba
- uzimanje većih količina lijeka od preporučenih.

Odmah se javite liječniku ako primijetite neku od gore navedenih nuspojava.

Česte: sljedeće nuspojave se mogu javiti u do 1 na 10 osoba:
- smanjen tek
- poteškoće sa spavanjem; neuobičajeni snovi; noćne more, neuobičajeno ponašanje; osjećaj duboke tuge i bezvrijednosti
- omaglica; glavobolja
- osjećaj vrtnje
- nadutost; bol u trbuhu; proljev; previše plinova u želucu ili crijevima; mučnina; povraćanje; probavne smetnje; podrigivanje
- neke vrste osipa (češće se javljaju kad se uzima u kombinaciji s darunavirom)
- umor, neuobičajen umor ili slabost; vrućica

- povišene vrijednosti testova jetrene funkcije; promjene na bijelim krvnim stanicama; povišene razine masnoća u krvi; povišene vrijednosti enzima iz žlijezda slinovnica ili gušterače.

Manje česte: sljedeće nuspojave se mogu javiti u do 1 na 100 osoba:
- infekcija korijena dlake; gripa; kožne infekcije uzrokovane virusom; povraćanje ili proljev zbog infekcije; infekcija gornjih dišnih puteva; apsces limfnih čvorova
- bradavice
- bol u limfnim čvorovima, snižen broj bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije; otečene žlijezde na vratu, pazuhu i preponama
- alergijska reakcija
- pojačan tek; šećerna bolest; povišen kolesterol i lipidi u krvi; visoka razina šećera u krvi; prekomjerna žeđ; značajan gubitak tjelesne težine, visoke razine masnoća u krvi (kao što su kolesterol i trigliceridi); poremećaj masnog tkiva
- osjećaj tjeskobnosti; osjećaj smetenosti; depresivno raspoloženje; promjene raspoloženja; napadaj panike
- gubitak pamćenja; bol u šaci zbog pritiska na živac; poremećaj pažnje; omaglica kod naglih promjena položaja tijela; promijenjen osjet okusa; povećana pospanost; nedostatak energije; zaboravljivost; migrena; smanjena osjetljivost, utrnulost ili slabost u rukama i/ili nogama; trnci; pospanost; tenzijska glavobolja; nevoljno drhtanje (tremor); loša kvaliteta sna
- smetnje vida
- zujanje, šištanje, pištanje, zvonjenje ili neki drugi neprekidni zvukovi u ušima
- lupanje srca (palpitacije); usporeno kucanje srca; ubrzani ili nepravilni otkucaji srca
- navale vrućine; povišen krvni tlak
- promukao, hrapav ili suhi glas; krvarenje iz nosa; začepljen nos
- bol u gornjem dijelu trbuha; nelagoda u području završnog dijela debelog crijeva (rektuma); zatvor; suha usta; žgaravica; bol pri gutanju; upala gušterače; čir ili ranice u želucu ili gornjem dijelu crijeva; krvarenje iz čmara (anusa); osjećaj nelagode u želucu; upala zubnog mesa; natečen, crven i bolan jezik
- nakupljanje masnoće u jetri
- akne; neuobičajeno opadanje ili prorjeđivanje kose; crvenilo kože; promjena u raspodjeli masnog tkiva u tijelu, što može uključivati gubitak masnog tkiva na nogama, rukama i licu i nakupljanje masti na trbuhu; pojačano znojenje; noćno znojenje; zadebljanje i svrbež kože zbog učestalog češanja; oštećenja kože; suha koža
- bol u zglobovima; bolest bolnih zglobova; bol u leđima; bol u kostima/mišićima; osjetljivost ili slabost mišića; bol u vratu; bol u rukama ili nogama; upala tetiva; smanjenje količine minerala u kostima
- bubrežni kamenci; mokrenje noću; bubrežna cista
- poremećaj erekcije; povećanje dojki u muškaraca; simptomi menopauze
- osjećaj nelagode u prsima; zimica; oticanje lica; osjećaj nervoze; opće loše osjećanje; stvaranje nakupine tkiva na vratu; oticanje šaka, gležnjeva ili stopala; bol
- smanjen broj bijelih krvnih stanica; smanjen broj krvnih pločica (stanice koje pomažu zgrušavanju krvi); rezultati krvnih pretraga koji ukazuju na smanjenu funkciju bubrega; visoke razine šećera u krvi; povišene vrijednosti enzima iz mišića u krvi; šećer u mokraći; crvene krvne stanice u mokraći; porast tjelesne težine; povećanje opsega struka; snižene vrijednosti bjelančevina (albumina) u krvi; produljeno vrijeme zgrušavanja krvi.

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata
- hiperaktivnost.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Isentress

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Bocu čuvati čvrsto zatvorenu, sa sredstvom za sušenje radi zaštite od vlage. Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Isentress sadrži
Djelatna tvar je raltegravir. Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg raltegravira (u obliku raltegravirkalija).

Drugi sastojci su: laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni, hipromeloza 2208, poloksamer 407, natrijev stearilfumarat i magnezijev stearat. Osim toga, film ovojnica sadrži sljedeće pomoćne tvari: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid, polietilenglikol 3350, talk, crveni željezov oksid i crni željezov oksid.

Kako Isentress izgleda i sadržaj pakiranja
Filmom obložena tableta od 400 mg je ovalna, ružičasta, s oznakom "227" na jednoj strani.
Dostupne su dvije veličine pakiranja: pakiranje od 1 boce sa 60 tableta i višestruko pakiranje koje sadrži 3 boce sa po 60 tableta. Boca sadrži sredstvo za sušenje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja i proizvođač

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France
MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec GGGG}>.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Isentress 600 mg filmom obložene tablete
raltegravir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
Ako ste roditelj djeteta koje uzima lijek Isentress, pažljivo pročitajte cijelu uputu zajedno s djetetom.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Isentress i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Isentress
3. Kako uzimati Isentress
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Isentress
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Isentress i za što se koristi

Što je Isentress
Isentress sadrži djelatnu tvar raltegravir. Isentress je protuvirusni lijek koji djeluje protiv virusa humane imunodeficijencije (HIV). Taj virus uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA).

Kako djeluje Isentress
Virus proizvodi enzim koji se naziva HIV integraza. Ovaj enzim pomaže virusu da se umnožava u tjelesnim stanicama. Isentress onemogućuje djelovanje tog enzima. Kada se primjenjuje s drugim lijekovima, Isentress može smanjiti količinu HIV-a u krvi (ta se količina naziva "virusno opterećenje") i povećati broj CD4 stanica (vrste bijelih krvnih stanica koje imaju važnu ulogu u održavanju zdravog imunološkog sustava kako bi se mogao boriti protiv zaraze). Smanjenjem količine HIV-a u krvi može se poboljšati funkcioniranje Vašeg imunološkog sustava. To znači da se tijelo može bolje boriti s infekcijom.

Kada treba primijeniti Isentress
Isentress 600 mg filmom obložene tablete primjenjuju se za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 40 kg koji su zaraženi HIV-om. Liječnik Vam je propisao Isentress da pomogne HIV infekciju držati pod kontrolom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Isentress

Nemojte uzimati Isentress
- ako ste alergični na raltegravir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Isentress.

Zapamtite da Isentress neće izliječiti HIV infekciju. To znači da i dalje možete obolijevati od infekcija ili drugih bolesti povezanih sa zarazom HIV-om. Dok uzimate ovaj lijek morate nastaviti redovito posjećivati svog liječnika.

Tegobe s mentalnim zdravljem
Obavijestite liječnika ako ste imali depresiju ili neku psihijatrijsku bolest. U nekih bolesnika koji su uzimali ovaj lijek prijavljena je depresija, uključujući misli o samoubojstvu i samoubilačko ponašanje, osobito u bolesnika koji su ranije imali depresiju ili psihijatrijsku bolest.

Tegobe s kostima
U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (propadanje koštanog tkiva zbog prestanka opskrbe kosti krvlju). Neki od mnogih rizičnih čimbenika za razvoj ove bolesti mogu biti, između ostalog, trajanje liječenja kombiniranom antiretrovirusnom terapijom, uzimanje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, ozbiljno smanjenje aktivnosti imunološkog sustava te povišen indeks tjelesne mase. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi u zglobovima (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i poteškoće pri kretanju. Ako primijetite neki od tih simptoma, obavijestite svog liječnika.

Jetrene tegobe
Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako ste ranije već imali tegoba s jetrom, uključujući hepatitis B ili C. Liječnik će možda procijeniti težinu bolesti jetre prije nego odluči možete li uzimati ovaj lijek.

Infekcije
Primijetite li bilo koji simptom infekcije, primjerice vrućicu i/ili opće loše osjećanje, odmah o tome obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom koji su već imali oportunističke infekcije mogu se ubrzo nakon početka primjene lijeka protiv HIV-a pojaviti znakovi i simptomi upale od prijašnjih infekcija. Vjeruje se da su ti simptomi posljedica poboljšanog imunološkog odgovora koji omogućuje da se tijelo bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma.

Osim oportunističkih infekcija, nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije mogu nastupiti i autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo u tijelu). Autoimuni poremećaji mogu se javiti više mjeseci nakon početka liječenja. Primijetite li bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i podiže se prema trupu tijela, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, molimo odmah o tome obavijestite svog liječnika radi potrebnog liječenja.

Mišićne tegobe
Ako tijekom uzimanja ovog lijeka osjetite bol, osjetljivost ili slabost u mišićima nepoznatog uzroka, odmah se javite liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Kožne tegobe
Odmah se javite liječniku ako dobijete osip. U nekih bolesnika koji su uzimali ovaj lijek prijavljeni su slučajevi teških i po život opasnih kožnih i alergijskih reakcija.

Drugi lijekovi i Isentress
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Moguće je međusobno djelovanje lijeka Isentress i drugih lijekova. Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti:

- antacide (lijekove koji suzbijaju ili neutraliziraju kiselinu u želucu radi ublažavanja probavnih tegoba i žgaravice)

- soli željeza (za liječenje i sprječavanje manjka željeza ili anemije). Morate pričekati najmanje dva sata između uzimanja soli željeza i lijeka Isentress, s obzirom na to da ti lijekovi mogu umanjiti djelotvornost lijeka Isentress.
- atazanavir (antiretrovirusni lijek)
- rifampicin (lijek za liječenje nekih zaraznih bolesti poput tuberkuloze)
- tipranavir/ritonavir (antiretrovirusni lijekovi).

Napravite popis svih lijekova koje uzimate kako biste ga mogli pokazati svom liječniku ili ljekarniku.
- Od svog liječnika ili ljekarnika možete zatražiti popis lijekova za koje postoji mogućnost interakcije s lijekom Isentress.
- Nemojte početi uzimati neki novi lijek ako prethodno niste o tome obavijestili svog liječnika. Liječnik će Vam reći je li sigurno primjenjivati lijek Isentress s drugim lijekovima.

Isentress s hranom i pićem
Vidjeti dio 3.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Primjena lijeka Isentress u dozi od 1200 mg (dvije tablete od 600 mg jedanput na dan) u trudnoći se ne preporučuje jer nije ispitana u trudnica.
- Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV--om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.
- Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Ako ste trudni ili dojite, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ako nakon uzimanja ovog lijeka osjetite omaglicu, nemojte raditi sa strojevima niti upravljati vozilom ili biciklom.

Isentress sadrži laktozu
Ovaj lijek sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

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

3. Kako uzimati Isentress

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni. Isentress se mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV-a.

Koliko lijeka uzeti
Odrasli, djeca i adolescenti tjelesne težine od najmanje 40 kg
Preporučena doza je 1200 mg (dvije tablete od 600 mg) primijenjene kroz usta jedanput na dan.

Nemojte žvakati, drobiti niti lomiti tablete jer to može promijeniti razinu lijeka u tijelu. Ovaj lijek može se uzimati s hranom i pićem ili bez njih.

Isentress je dostupan i u obliku tableta od 400 mg, tableta za žvakanje te granula za oralnu suspenziju. Nemojte prelaziti s tableta od 600 mg na tablete od 400 mg, tablete za žvakanje ili granule za oralnu

suspenziju i obrnuto ako prethodno niste o tome razgovarali sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

Ako uzmete više Isentress tableta nego što ste trebali
Nemojte uzeti više tableta nego što je preporučio liječnik. Ako uzmete previše tableta, javite se liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Isentress
- Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite.
- Međutim, ako je već vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Isentress
Važno je da Isentress uzimate točno onako kako Vas je uputio liječnik. Nemojte mijenjati dozu niti prestati uzimati ovaj lijek ako prethodno niste o tome razgovarali sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom. Nemojte ga prestati uzimati zbog sljedećih razloga:
- Vrlo je važno da sve lijekove za liječenje HIV-a uzimate pridržavajući se liječničkih uputa i u propisano doba dana. Time možete poboljšati djelovanje lijekova te umanjiti mogućnost da lijekovi koje uzimate postanu nedjelotvorni protiv HIV-a (to se naziva i "otpornost na lijek").
- Kada se Vaša zaliha lijeka Isentress približi kraju, nabavite novu količinu od svog liječnika ili ljekarnika. To je zato jer je vrlo važno da ne ostanete bez lijeka, makar i na kratko. Naime, tijekom kratkog prekida uzimanja lijeka količina virusa u krvi može se povećati. To može značiti da je virus HIV-a postao otporan na Isentress i postaje ga teže liječiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave – one su manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Odmah se javite liječniku ako primijetite bilo što od sljedećeg:
- infekciju virusom herpesa, uključujući herpes zoster
- anemiju, uključujući onu uzrokovanu niskom razinom željeza
- znakove i simptome infekcije ili upale
- mentalni poremećaj
- namjera ili pokušaj samoubojstva
- upalu želuca
- upalu jetre
- zatajenje jetre
- alergijski osip
- određene vrste bubrežnih tegoba
- uzimanje većih količina lijeka od preporučenih.

Odmah se javite liječniku ako primijetite neku od gore navedenih nuspojava.

Česte: sljedeće nuspojave se mogu javiti u do 1 na 10 osoba:
- smanjen tek
- poteškoće sa spavanjem; neuobičajeni snovi; noćne more, neuobičajeno ponašanje; osjećaj duboke tuge i bezvrijednosti
- omaglica; glavobolja
- osjećaj vrtnje

- nadutost; bol u trbuhu; proljev; previše plinova u želucu ili crijevima; mučnina; povraćanje; probavne smetnje; podrigivanje
- neke vrste osipa (češće se javljaju kad se uzima u kombinaciji s darunavirom)
- umor, neuobičajen umor ili slabost; vrućica
- povišene vrijednosti testova jetrene funkcije; promjene na bijelim krvnim stanicama; povišene razine masnoća u krvi; povišene vrijednosti enzima iz žlijezda slinovnica ili gušterače.

Manje česte: sljedeće nuspojave se mogu javiti u do 1 na 100 osoba:
- infekcija korijena dlake; gripa; kožne infekcije uzrokovane virusom; povraćanje ili proljev zbog infekcije; infekcija gornjih dišnih puteva; apsces limfnih čvorova
- bradavice
- bol u limfnim čvorovima, snižen broj bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije; otečene žlijezde na vratu, pazuhu i preponama
- alergijska reakcija
- pojačan tek; šećerna bolest; povišen kolesterol i lipidi u krvi; visoka razina šećera u krvi; prekomjerna žeđ; značajan gubitak tjelesne težine, visoke razine masnoća u krvi (kao što su kolesterol i trigliceridi); poremećaj masnog tkiva
- osjećaj tjeskobnosti; osjećaj smetenosti; depresivno raspoloženje; promjene raspoloženja; napadaj panike
- gubitak pamćenja; bol u šaci zbog pritiska na živac; poremećaj pažnje; omaglica kod naglih promjena položaja tijela; promijenjen osjet okusa; povećana pospanost; nedostatak energije; zaboravljivost; migrena; smanjena osjetljivost, utrnulost ili slabost u rukama i/ili nogama; trnci; pospanost; tenzijska glavobolja; nevoljno drhtanje (tremor); loša kvaliteta sna
- smetnje vida
- zujanje, šištanje, pištanje, zvonjenje ili neki drugi neprekidni zvukovi u ušima
- lupanje srca (palpitacije); usporeno kucanje srca; ubrzani ili nepravilni otkucaji srca
- navale vrućine; povišen krvni tlak
- promukao, hrapav ili suhi glas; krvarenje iz nosa; začepljen nos
- bol u gornjem dijelu trbuha; nelagoda u području završnog dijela debelog crijeva (rektuma); zatvor; suha usta; žgaravica; bol pri gutanju; upala gušterače; čir ili ranice u želucu ili gornjem dijelu crijeva; krvarenje iz čmara (anusa); osjećaj nelagode u želucu; upala zubnog mesa; natečen, crven i bolan jezik
- nakupljanje masnoće u jetri
- akne; neuobičajeno opadanje ili prorjeđivanje kose; crvenilo kože; promjena u raspodjeli masnog tkiva u tijelu, što može uključivati gubitak masnog tkiva na nogama, rukama i licu i nakupljanje masti na trbuhu; pojačano znojenje; noćno znojenje; zadebljanje i svrbež kože zbog učestalog češanja; oštećenja kože; suha koža
- bol u zglobovima; bolest bolnih zglobova; bol u leđima; bol u kostima/mišićima; osjetljivost ili slabost mišića; bol u vratu; bol u rukama ili nogama; upala tetiva; smanjenje količine minerala u kostima
- bubrežni kamenci; mokrenje noću; bubrežna cista
- poremećaj erekcije; povećanje dojki u muškaraca; simptomi menopauze
- osjećaj nelagode u prsima; zimica; oticanje lica; osjećaj nervoze; opće loše osjećanje; stvaranje nakupine tkiva na vratu; oticanje šaka, gležnjeva ili stopala; bol
- smanjen broj bijelih krvnih stanica; smanjen broj krvnih pločica (stanice koje pomažu zgrušavanju krvi); rezultati krvnih pretraga koji ukazuju na smanjenu funkciju bubrega; visoke razine šećera u krvi; povišene vrijednosti enzima iz mišića u krvi; šećer u mokraći; crvene krvne stanice u mokraći; porast tjelesne težine; povećanje opsega struka; snižene vrijednosti bjelančevina (albumina) u krvi; produljeno vrijeme zgrušavanja krvi.

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata
- hiperaktivnost.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti

izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Isentress

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Bocu čuvati čvrsto zatvorenu, sa sredstvom za sušenje radi zaštite od vlage. Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Isentress sadrži
Djelatna tvar je raltegravir. Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg raltegravira (u obliku raltegravirkalija).

Drugi sastojci su: mikrokristalična celuloza, hipromeloza 2910, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat. Osim toga, film ovojnica sadrži sljedeće pomoćne tvari: laktozu hidrat, hipromelozu 2910, titanijev dioksid, triacetin, žuti željezov oksid i crni željezov oksid. Tableta može sadržavati i karnauba vosak u tragovima.

Kako Isentress izgleda i sadržaj pakiranja
Filmom obložena tableta od 600 mg je ovalna, žuta, s logotipom tvrtke MSD i oznakom "242" na jednoj strani te bez oznaka na drugoj strani.
Dostupne su dvije veličine pakiranja: pakiranje od 1 boce sa 60 tableta i višestruko pakiranje koje sadrži 3 boce sa po 60 tableta. Boca sadrži sredstvo za sušenje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja i proizvođač

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France
MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec GGGG}>.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Isentress 25 mg tablete za žvakanje
Isentress 100 mg tablete za žvakanje
raltegravir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
Ako ste roditelj djeteta koje uzima lijek Isentress, pažljivo pročitajte cijelu uputu zajedno s djetetom.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Isentress i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Isentress
3. Kako uzimati Isentress
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Isentress
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Isentress i za što se koristi

Što je Isentress
Isentress sadrži djelatnu tvar raltegravir. Isentress je protuvirusni lijek koji djeluje protiv virusa humane imunodeficijencije (HIV). Taj virus uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA).

Kako djeluje Isentress
Virus proizvodi enzim koji se naziva HIV integraza. Ovaj enzim pomaže virusu da se umnožava u tjelesnim stanicama. Isentress onemogućuje djelovanje tog enzima. Kada se primjenjuje s drugim lijekovima, Isentress može smanjiti količinu HIV-a u krvi (ta se količina naziva "virusno opterećenje") i povećati broj CD4 stanica (vrste bijelih krvnih stanica koje imaju važnu ulogu u održavanju zdravog imunološkog sustava kako bi se mogao boriti protiv zaraze). Smanjenjem količine HIV-a u krvi može se poboljšati funkcioniranje Vašeg imunološkog sustava. To znači da se tijelo može bolje boriti s infekcijom.

Kada treba primijeniti Isentress
Isentress se primjenjuje za liječenje osoba koje su zaražene HIV-om. Liječnik Vam je propisao Isentress da pomogne HIV infekciju držati pod kontrolom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Isentress

Nemojte uzimati Isentress
- ako ste alergični na raltegravir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Isentress.

Zapamtite da Isentress neće izliječiti HIV infekciju. To znači da i dalje možete obolijevati od infekcija ili drugih bolesti povezanih sa zarazom HIV-om. Dok uzimate ovaj lijek morate nastaviti redovito posjećivati svog liječnika.

Tegobe s mentalnim zdravljem
Obavijestite liječnika ako ste imali depresiju ili neku psihijatrijsku bolest. U nekih bolesnika koji su uzimali ovaj lijek prijavljena je depresija, uključujući misli o samoubojstvu i samoubilačko ponašanje, osobito u bolesnika koji su ranije imali depresiju ili psihijatrijsku bolest.

Tegobe s kostima
U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (propadanje koštanog tkiva zbog prestanka opskrbe kosti krvlju). Neki od mnogih rizičnih čimbenika za razvoj ove bolesti mogu biti, između ostalog, trajanje liječenja kombiniranom antiretrovirusnom terapijom, uzimanje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, ozbiljno smanjenje aktivnosti imunološkog sustava te povišen indeks tjelesne mase. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi u zglobovima (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i poteškoće pri kretanju. Ako primijetite neki od tih simptoma, obavijestite svog liječnika.

Jetrene tegobe
Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako ste ranije već imali tegoba s jetrom, uključujući hepatitis B ili C. Liječnik će možda procijeniti težinu bolesti jetre prije nego odluči možete li uzimati ovaj lijek.

Infekcije
Primijetite li bilo koji simptom infekcije, primjerice vrućicu i/ili opće loše osjećanje, odmah o tome obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom koji su već imali oportunističke infekcije mogu se ubrzo nakon početka primjene lijeka protiv HIV-a pojaviti znakovi i simptomi upale od prijašnjih infekcija. Vjeruje se da su ti simptomi posljedica poboljšanog imunološkog odgovora, koji omogućuje da se tijelo bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma.

Osim oportunističkih infekcija, nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije mogu nastupiti i autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo u tijelu). Autoimuni poremećaji mogu se javiti više mjeseci nakon početka liječenja. Primijetite li bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i podiže se prema trupu tijela, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, molimo odmah o tome obavijestite svog liječnika radi potrebnog liječenja.

Mišićne tegobe
Ako tijekom uzimanja ovog lijeka osjetite bol, osjetljivost ili slabost u mišićima nepoznatog uzroka, odmah se javite liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Kožne tegobe
Odmah se javite liječniku ako dobijete osip. U nekih bolesnika koji su uzimali ovaj lijek prijavljeni su slučajevi teških i po život opasnih kožnih i alergijskih reakcija.

Drugi lijekovi i Isentress
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Moguće je međusobno djelovanje lijeka Isentress i drugih lijekova.
Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti:

- antacide (lijekove koji suzbijaju ili neutraliziraju kiselinu u želucu radi ublažavanja probavnih tegoba i žgaravice). Ne preporučuje se uzimati Isentress s određenim antacidima (onima koji sadrže aluminij i/ili magnezij). Razgovarajte s liječnikom o drugim antacidima koje možete uzimati.

- soli željeza (za liječenje i sprječavanje manjka željeza ili anemije). Morate pričekati najmanje dva sata između uzimanja soli željeza i lijeka Isentress, s obzirom na to da ti lijekovi mogu umanjiti djelotvornost lijeka Isentress.
- rifampicin (lijek za liječenje nekih zaraznih bolesti poput tuberkuloze), jer on može sniziti koncentraciju lijeka Isentress u Vašem tijelu. Liječnik će možda razmisliti o povećanju doze lijeka Isentress ako uzimate rifampicin.

Isentress s hranom i pićem
Vidjeti dio 3.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Primjena Isentress tableta za žvakanje u trudnoći se ne preporučuje jer nije ispitana u trudnica.
- Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.
- Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Ako ste trudni ili dojite, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ako nakon uzimanja ovog lijeka osjetite omaglicu, nemojte raditi sa strojevima niti upravljati vozilom ili biciklom.

<u>Isentress 25 mg tableta za žvakanje</u>

Isentress 25 mg tableta za žvakanje sadrži fruktozu
Ovaj lijek sadrži do 0,54 mg fruktoze u jednoj tableti.
Fruktoza može oštetiti zube.

Isentress 25 mg tableta za žvakanje sadrži sorbitol
Ovaj lijek sadrži do 1,5 mg sorbitola (E 420) u jednoj tableti.

Isentress 25 mg tableta za žvakanje sadrži saharozu
Ovaj lijek sadrži do 3,5 mg saharoze u jednoj tableti za žvakanje od 25 mg.
Saharoza može štetiti zubima.

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Isentress 25 mg tableta za žvakanje sadrži aspartam
Ovaj lijek sadrži do 0,47 mg aspartama (E 951) u jednoj tableti za žvakanje od 25 mg, što odgovara do 0,05 mg fenilalanina. Aspartam je izvor fenilalanina. Može Vam naškoditi ako bolujete od fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

Isentress 25 mg tableta za žvakanje sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

<u>Isentress 100 mg tableta za žvakanje</u>

Isentress 100 mg tableta za žvakanje sadrži fruktozu
Ovaj lijek sadrži do 1,07 mg fruktoze u jednoj tableti.
Fruktoza može oštetiti zube.

Isentress 100 mg tableta za žvakanje sadrži sorbitol
Ovaj lijek sadrži do 2,9 mg sorbitola (E 420) u jednoj tableti.

Isentress 100 mg tableta za žvakanje sadrži saharozu
Ovaj lijek sadrži do 7 mg saharoze u jednoj tableti za žvakanje od 100 mg.
Saharoza može štetiti zubima.

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Isentress 100 mg tableta za žvakanje sadrži aspartam
Ovaj lijek sadrži do 0,93 mg aspartama (E 951) u jednoj tableti za žvakanje od 100 mg, što odgovara do 0,10 mg fenilalanina. Aspartam je izvor fenilalanina. Može Vam naškoditi ako bolujete od fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

Isentress 100 mg tableta za žvakanje sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Isentress

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni. Isentress se mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV-a.

Tableta za žvakanje od 100 mg može se podijeliti na jednake polovice. Ipak, treba izbjegavati lomljenje tablete kad god je to moguće.

Koliko lijeka uzeti
Doza za djecu u dobi od 2 do 11 godina
Liječnik će izračunati točnu dozu tableta za žvakanje na temelju dobi i tjelesne težine djeteta. Ta doza ne smije biti viša od 300 mg, dvaput na dan. Liječnik će Vam reći koliko tableta za žvakanje dijete mora uzimati.

Isentress je dostupan i u obliku tableta od 400 mg, tableta od 600 mg te granula za oralnu suspenziju. Nemojte prelaziti s tableta za žvakanje na granule za oralnu suspenziju, tablete od 600 mg ili tablete od 400 mg i obrnuto ako prethodno niste o tome razgovarali s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

Djeca moraju redovito dolaziti na liječničke kontrole jer im se doza lijeka Isentress mora prilagođavati kako odrastaju, rastu ili dobivaju na težini. Liječnik će im možda htjeti propisati tabletu od 400 mg kad je budu mogli progutati.

Ovaj lijek možete uzimati s hranom i pićem ili bez njih.

Ako uzmete više Isentress tableta nego što ste trebali
Nemojte uzeti više tableta nego što je preporučio liječnik. Ako uzmete previše tableta, javite se liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Isentress
- Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite.
- Međutim, ako je već vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Isentress
Važno je da Isentress uzimate točno onako kako Vas je uputio liječnik. Nemojte mijenjati dozu niti prestati uzimati ovaj lijek ako prethodno niste o tome razgovarali sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom. Nemojte ga prestati uzimati zbog sljedećih razloga:

- Vrlo je važno da sve lijekove za liječenje HIV-a uzimate pridržavajući se liječničkih uputa i u propisano doba dana. Time možete poboljšati djelovanje lijekova te umanjiti mogućnost da lijekovi koje uzimate postanu nedjelotvorni protiv HIV-a (to se naziva i "otpornost na lijek").
- Kada se Vaša zaliha lijeka Isentress približi kraju, nabavite novu količinu od svog liječnika ili ljekarnika. To je zato jer je vrlo važno da ne ostanete bez lijeka, makar i na kratko. Naime, tijekom kratkog prekida uzimanja lijeka količina virusa u krvi može se povećati. To može značiti da je virus HIV-a postao otporan na Isentress i postaje ga teže liječiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave – one su manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Odmah se javite liječniku ako primijetite bilo što od sljedećeg:

- infekciju virusom herpesa, uključujući herpes zoster
- anemiju, uključujući onu uzrokovanu niskom razinom željeza
- znakove i simptome infekcije ili upale
- mentalni poremećaj
- namjera ili pokušaj samoubojstva
- upalu želuca
- upalu jetre
- zatajenje jetre
- alergijski osip
- određene vrste bubrežnih tegoba
- uzimanje većih količina lijeka od preporučenih.

Odmah se javite liječniku ako primijetite neku od gore navedenih nuspojava.

Česte: sljedeće nuspojave se mogu javiti u do 1 na 10 osoba:

- smanjen tek
- poteškoće sa spavanjem; neuobičajeni snovi; noćne more, neuobičajeno ponašanje; osjećaj duboke tuge i bezvrijednosti
- omaglica; glavobolja
- osjećaj vrtnje
- nadutost; bol u trbuhu; proljev; previše plinova u želucu ili crijevima; mučnina; povraćanje; probavne smetnje; podrigivanje
- neke vrste osipa (češće se javljaju kad se uzima u kombinaciji s darunavirom)
- umor, neuobičajen umor ili slabost; vrućica
- povišene vrijednosti testova jetrene funkcije; promjene na bijelim krvnim stanicama; povišene razine masnoća u krvi; povišene vrijednosti enzima iz žlijezda slinovnica ili gušterače.

Manje česte: sljedeće nuspojave se mogu javiti u do 1 na 100 osoba:

- infekcija korijena dlake; gripa; kožne infekcije uzrokovane virusom; povraćanje ili proljev zbog infekcije; infekcija gornjih dišnih puteva; apsces limfnih čvorova
- bradavice
- bol u limfnim čvorovima, snižen broj bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije; otečene žlijezde na vratu, pazuhu i preponama
- alergijska reakcija

- pojačan tek; šećerna bolest; povišen kolesterol i lipidi u krvi; visoka razina šećera u krvi; prekomjerna žeđ; značajan gubitak tjelesne težine, visoke razine masnoća u krvi (kao što su kolesterol i trigliceridi); poremećaj masnog tkiva
- osjećaj tjeskobnosti; osjećaj smetenosti; depresivno raspoloženje; promjene raspoloženja; napadaj panike
- gubitak pamćenja; bol u šaci zbog pritiska na živac; poremećaj pažnje; omaglica kod naglih promjena položaja tijela; promijenjen osjet okusa; povećana pospanost; nedostatak energije; zaboravljivost; migrena; smanjena osjetljivost, utrnulost ili slabost u rukama i/ili nogama; trnci; pospanost; tenzijska glavobolja; nevoljno drhtanje (tremor); loša kvaliteta sna
- smetnje vida
- zujanje, šištanje, pištanje, zvonjenje ili neki drugi neprekidni zvukovi u ušima
- lupanje srca (palpitacije); usporeno kucanje srca; ubrzani ili nepravilni otkucaji srca
- navale vrućine; povišen krvni tlak
- promukao, hrapav ili suhi glas; krvarenje iz nosa; začepljen nos
- bol u gornjem dijelu trbuha; nelagoda u području završnog dijela debelog crijeva (rektuma); zatvor; suha usta; žgaravica; bol pri gutanju; upala gušterače; čir ili ranice u želucu ili gornjem dijelu crijeva; krvarenje iz čmara (anusa); osjećaj nelagode u želucu; upala zubnog mesa; natečen, crven i bolan jezik
- nakupljanje masnoće u jetri
- akne; neuobičajeno opadanje ili prorjeđivanje kose; crvenilo kože; promjena u raspodjeli masnog tkiva u tijelu, što može uključivati gubitak masnog tkiva na nogama, rukama i licu i nakupljanje masti na trbuhu; pojačano znojenje; noćno znojenje; zadebljanje i svrbež kože zbog učestalog češanja; oštećenja kože; suha koža
- bol u zglobovima; bolest bolnih zglobova; bol u leđima; bol u kostima/mišićima; osjetljivost ili slabost mišića; bol u vratu; bol u rukama ili nogama; upala tetiva; smanjenje količine minerala u kostima
- bubrežni kamenci; mokrenje noću; bubrežna cista
- poremećaj erekcije; povećanje dojki u muškaraca; simptomi menopauze
- osjećaj nelagode u prsima; zimica; oticanje lica; osjećaj nervoze; opće loše osjećanje; stvaranje nakupine tkiva na vratu; oticanje šaka, gležnjeva ili stopala; bol
- smanjen broj bijelih krvnih stanica; smanjen broj krvnih pločica (stanice koje pomažu zgrušavanju krvi); rezultati krvnih pretraga koji ukazuju na smanjenu funkciju bubrega; visoke razine šećera u krvi; povišene vrijednosti enzima iz mišića u krvi; šećer u mokraći; crvene krvne stanice u mokraći; porast tjelesne težine; povećanje opsega struka; snižene vrijednosti bjelančevina (albumina) u krvi; produljeno vrijeme zgrušavanja krvi.

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata
- hiperaktivnost.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Isentress

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Bocu čuvati čvrsto zatvorenu, sa sredstvom za sušenje radi zaštite od vlage. Nemojte progutati sredstvo za sušenje.
- Prije skidanja zaštitnog pokrova, lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Isentress sadrži
Djelatna tvar je raltegravir.

Tableta za žvakanje od 25 mg:
Jedna tableta za žvakanje sadrži 25 mg raltegravira (u obliku raltegravirkalija).

Drugi sastojci su: hidroksipropilceluloza, sukraloza, saharinnatrij, natrijev citrat dihidrat, manitol (E 421), žuti željezov oksid, amonijev glicirizat, sorbitol (E 420), fruktoza, prirodne i umjetne arome (naranča, banana i aroma za maskiranje okusa), aspartam (E 951), saharoza, krospovidon tipa A, magnezijev stearat, natrijev stearilfumarat, etilceluloza 20 cP, amonijev hidroksid, trigliceridi srednje duljine lanca, oleatna kiselina, hipromeloza 2910/6cP i makrogol/PEG 400.

Tableta za žvakanje od 100 mg:
Jedna tableta za žvakanje sadrži 100 mg raltegravira (u obliku raltegravirkalija).

Drugi sastojci su: hidroksipropilceluloza, sukraloza, saharinnatrij, natrijev citrat dihidrat, manitol (E 421), crveni željezov oksid, žuti željezov oksid, amonijev glicirizat, sorbitol (E 420), fruktoza, prirodne i umjetne arome (naranča, banana i aroma za maskiranje okusa), aspartam (E 951), saharoza, krospovidon tipa A, magnezijev stearat, natrijev stearilfumarat, etilceluloza 20 cP, amonijev hidroksid, trigliceridi srednje duljine lanca, oleatna kiselina, hipromeloza 2910/6cP i makrogol/PEG 400.

Kako Isentress izgleda i sadržaj pakiranja

Isentress tablete za žvakanje od 25 mg:
Tableta za žvakanje okusa banane i naranče je okrugla i blijedožuta, s logotipom tvrtke MSD na jednoj i oznakom "473" na drugoj strani.
Dostupna je jedna veličina pakiranja: 1 boca sa 60 tableta. Boca sadrži sredstvo za sušenje.

Isentress tablete za žvakanje od 100 mg:
Blijedonarančasta, ovalna tableta za žvakanje okusa naranče i banane, s razdjelnom crtom na obje strane. Logotip tvrtke MSD i oznaka "477" nalaze se na jednoj strani, a na drugoj strani nema oznaka.
Dostupna je jedna veličina pakiranja: 1 boca sa 60 tableta. Boca sadrži sredstvo za sušenje.

Nositelj odobrenja i proizvođač

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France
MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec GGGG}>.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Isentress 100 mg granule za oralnu suspenziju
raltegravir

Ako ste roditelj ili skrbnik djeteta koje uzima Isentress, pažljivo pročitajte ove informacije. Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete davati ovaj lijek svom djetetu jer sadrži važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Isentress i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Isentress
3. Kako uzimati Isentress
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Isentress
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. **Upute za primjenu** – pogledajte knjižicu s uputama o tome kako pripremiti i primijeniti ovaj lijek

1. Što je Isentress i za što se koristi

Što je Isentress
Isentress sadrži djelatnu tvar raltegravir. Isentress je protuvirusni lijek koji djeluje protiv virusa humane imunodeficijencije (HIV). Taj virus uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA).

Kako djeluje Isentress
Virus proizvodi enzim koji se naziva HIV integraza. Ovaj enzim pomaže virusu da se umnožava u tjelesnim stanicama. Isentress onemogućuje djelovanje tog enzima. Kada se primjenjuje s drugim lijekovima, Isentress može smanjiti količinu HIV-a u krvi (ta se količina naziva "virusno opterećenje") i povećati broj CD4 stanica (vrste bijelih krvnih stanica koje imaju važnu ulogu u održavanju zdravog imunološkog sustava kako bi se mogao boriti protiv zaraze). Smanjenjem količine HIV-a u krvi može se poboljšati funkcioniranje Vašeg imunološkog sustava. To znači da se tijelo može bolje boriti s infekcijom.

Kada treba primijeniti Isentress
Isentress se primjenjuje za liječenje odraslih, adolescenata, djece, male djece i dojenčadi koji su zaraženi HIV-om te za liječenje novorođenčadi izložene infekciji virusom HIV-1 preko majke. Liječnik Vam je propisao Isentress da pomogne HIV infekciju držati pod kontrolom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Isentress

Nemojte uzimati Isentress
- ako ste alergični na raltegravir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Isentress.

Zapamtite da Isentress neće izliječiti HIV infekciju. To znači da i dalje možete obolijevati od infekcija ili drugih bolesti povezanih sa zarazom HIV-om. Dok uzimate ovaj lijek morate nastaviti redovito posjećivati svog liječnika.

Tegobe s mentalnim zdravljem
Obavijestite liječnika ako ste imali depresiju ili neku psihijatrijsku bolest. U nekih bolesnika koji su uzimali ovaj lijek prijavljena je depresija, uključujući misli o samoubojstvu i samoubilačko ponašanje, osobito u bolesnika koji su ranije imali depresiju ili psihijatrijsku bolest.

Tegobe s kostima
U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (propadanje koštanog tkiva zbog prestanka opskrbe kosti krvlju). Neki od mnogih rizičnih čimbenika za razvoj ove bolesti mogu biti, između ostalog, trajanje liječenja kombiniranom antiretrovirusnom terapijom, uzimanje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, ozbiljno smanjenje aktivnosti imunološkog sustava te povišen indeks tjelesne mase. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi u zglobovima (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i poteškoće pri kretanju. Ako primijetite neki od tih simptoma, obavijestite svog liječnika.

Jetrene tegobe
Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako ste ranije već imali tegoba s jetrom, uključujući hepatitis B ili C. Liječnik će možda procijeniti težinu bolesti jetre prije nego odluči možete li uzimati ovaj lijek.

Infekcije
Primijetite li bilo koji simptom infekcije, primjerice vrućicu i/ili opće loše osjećanje, odmah o tome obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom koji su već imali oportunističke infekcije mogu se ubrzo nakon početka primjene lijeka protiv HIV-a pojaviti znakovi i simptomi upale od prijašnjih infekcija. Vjeruje se da su ti simptomi posljedica poboljšanog imunološkog odgovora, koji omogućuje da se tijelo bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma.

Osim oportunističkih infekcija, nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije mogu nastupiti i autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo u tijelu). Autoimuni poremećaji mogu se javiti više mjeseci nakon početka liječenja. Primijetite li bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i podiže se prema trupu tijela, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, molimo odmah o tome obavijestite svog liječnika radi potrebnog liječenja.

Mišićne tegobe
Ako tijekom uzimanja ovog lijeka osjetite bol, osjetljivost ili slabost u mišićima nepoznatog uzroka, odmah se javite liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Kožne tegobe
Odmah se javite liječniku ako dobijete osip. U nekih bolesnika koji su uzimali ovaj lijek prijavljeni su slučajevi teških i po život opasnih kožnih i alergijskih reakcija.

Drugi lijekovi i Isentress
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Moguće je međusobno djelovanje lijeka Isentress i drugih lijekova.
Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti:

- antacide (lijekove koji suzbijaju ili neutraliziraju kiselinu u želucu radi ublažavanja probavnih tegoba i žgaravice). Ne preporučuje se uzimati Isentress s određenim antacidima (onima koji sadrže aluminij i/ili magnezij). Razgovarajte s liječnikom o drugim antacidima koje možete uzimati.

- soli željeza (za liječenje i sprječavanje manjka željeza ili anemije). Morate pričekati najmanje dva sata između uzimanja soli željeza i lijeka Isentress, s obzirom na to da ti lijekovi mogu umanjiti djelotvornost lijeka Isentress.
- rifampicin (lijek za liječenje nekih zaraznih bolesti poput tuberkuloze), jer on može sniziti koncentraciju lijeka Isentress u Vašem tijelu. Liječnik će možda razmisliti o povećanju doze lijeka Isentress ako uzimate rifampicin.

Isentress s hranom i pićem
Vidjeti dio 3.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Primjena Isentress granula za oralnu suspenziju u trudnoći se ne preporučuje jer nije ispitana u trudnica.
- Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.
- Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Ako ste trudni ili dojite, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ako nakon uzimanja ovog lijeka osjetite omaglicu, nemojte raditi sa strojevima niti upravljati vozilom ili biciklom.

Isentress 100 mg granule za oralnu suspenziju sadrže fruktozu
Ovaj lijek sadrži do 0,5 mg fruktoze u jednoj vrećici.
Fruktoza može oštetiti zube.

Isentress 100 mg granule za oralnu suspenziju sadrže sorbitol
Ovaj lijek sadrži do 1,5 mg sorbitola (E 420) u jednoj vrećici.

Isentress 100 mg granule za oralnu suspenziju sadrže saharozu
Ovaj lijek sadrži do 4,7 mg saharoze u jednoj vrećici.
Saharoza može štetiti zubima.

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Isentress 100 mg granule za oralnu suspenziju sadrže natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Isentress

Uvijek dajte ovaj lijek svom djetetu točno onako kako su Vam rekli djetetov liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s djetetovim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni. Isentress se mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV-a.
- Pogledajte upute za primjenu u knjižici s uputama o tome kako pripremiti i dati dozu lijeka Isentress. Sačuvajte tu knjižicu i slijedite upute svaki put kad pripremate lijek. Ponesite ovu knjižicu s uputama za primjenu na sve djetetove liječničke preglede.
- Pobrinite se da Vam liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra objasne kako pripremiti točnu dozu i dati je djetetu.
- Granule se prije primjene moraju pomiješati s vodom. Morate ih dati djetetu unutar 30 minuta nakon pripreme (miješanja).

- Doza će se s vremenom mijenjati. Obavezno slijedite liječnikove upute. Liječnik će Vam reći trebate li prestati davati Isentress svom djetetu i kada to trebate učiniti.

Koliko lijeka uzeti
Liječnik će izračunati točnu dozu granula za oralnu suspenziju na temelju dobi i tjelesne težine dojenčeta ili maloga djeteta. Liječnik će Vam reći koliko oralne suspenzije morate dati dojenčetu ili malom djetetu.
Vaše dijete može uzeti ovaj lijek s hranom i pićem ili bez njih.

Isentress je dostupan i u obliku tableta od 400 mg, tableta od 600 mg te tableta za žvakanje. Nemojte prelaziti s granula za oralnu suspenziju na tablete za žvakanje, tablete od 600 mg ili tablete od 400 mg i obrnuto ako prethodno niste o tome razgovarali s djetetovim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

Djeca moraju redovito dolaziti na liječničke kontrole jer im se doza lijeka Isentress mora prilagođavati kako odrastaju, rastu ili dobivaju na težini. Liječnik će im možda htjeti propisati tabletu za žvakanje kad je budu mogli žvakati.

Ako uzmete više lijeka Isentress nego što ste trebali
Nemojte uzeti više lijeka Isentress nego što je preporučio liječnik. Ako uzmete više nego što ste trebali, javite se liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Isentress
- Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite.
- Međutim, ako je već vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Isentress
Važno je da Isentress uzimate točno onako kako Vas je uputio liječnik. Nemojte mijenjati dozu niti prestati uzimati ovaj lijek ako prethodno niste o tome razgovarali sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom. Nemojte ga prestati uzimati zbog sljedećih razloga:
- Vrlo je važno da sve lijekove za liječenje HIV-a uzimate pridržavajući se liječničkih uputa i u propisano doba dana. Time možete poboljšati djelovanje lijekova te umanjiti mogućnost da lijekovi koje uzimate postanu nedjelotvorni protiv HIV-a (to se naziva i "otpornost na lijek").
- Kada se Vaša zaliha lijeka Isentress približi kraju, nabavite novu količinu od svog liječnika ili ljekarnika. To je zato jer je vrlo važno da ne ostanete bez lijeka, makar i na kratko. Naime, tijekom kratkog prekida uzimanja lijeka količina virusa u krvi može se povećati. To može značiti da je virus HIV-a postao otporan na Isentress i postaje ga teže liječiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave – one su manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Odmah se javite liječniku ako primijetite bilo što od sljedećeg:
- infekciju virusom herpesa, uključujući herpes zoster
- anemiju, uključujući onu uzrokovanu niskom razinom željeza
- znakove i simptome infekcije ili upale
- mentalni poremećaj
- namjera ili pokušaj samoubojstva
- upalu želuca

- upalu jetre
- zatajenje jetre
- alergijski osip
- određene vrste bubrežnih tegoba
- uzimanje većih količina lijeka od preporučenih.

Odmah se javite liječniku ako primijetite neku od gore navedenih nuspojava.

Česte: sljedeće nuspojave se mogu javiti u do 1 na 10 osoba:
- smanjen tek
- poteškoće sa spavanjem; neuobičajeni snovi; noćne more, neuobičajeno ponašanje; osjećaj duboke tuge i bezvrijednosti
- omaglica; glavobolja
- osjećaj vrtnje
- nadutost; bol u trbuhu; proljev; previše plinova u želucu ili crijevima; mučnina; povraćanje; probavne smetnje; podrigivanje
- neke vrste osipa (češće se javljaju kad se uzima u kombinaciji s darunavirom)
- umor, neuobičajen umor ili slabost; vrućica
- povišene vrijednosti testova jetrene funkcije; promjene na bijelim krvnim stanicama; povišene razine masnoća u krvi; povišene vrijednosti enzima iz žlijezda slinovnica ili gušterače.

Manje česte: sljedeće nuspojave se mogu javiti u do 1 na 100 osoba:
- infekcija korijena dlake; gripa; kožne infekcije uzrokovane virusom; povraćanje ili proljev zbog infekcije; infekcija gornjih dišnih puteva; apsces limfnih čvorova
- bradavice
- bol u limfnim čvorovima, snižen broj bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije; otečene žlijezde na vratu, pazuhu i preponama
- alergijska reakcija
- pojačan tek; šećerna bolest; povišen kolesterol i lipidi u krvi; visoka razina šećera u krvi; prekomjerna žeđ; značajan gubitak tjelesne težine, visoke razine masnoća u krvi (kao što su kolesterol i trigliceridi); poremećaj masnog tkiva
- osjećaj tjeskobnosti; osjećaj smetenosti; depresivno raspoloženje; promjene raspoloženja; napadaj panike
- gubitak pamćenja; bol u šaci zbog pritiska na živac; poremećaj pažnje; omaglica kod naglih promjena položaja tijela; promijenjen osjet okusa; povećana pospanost; nedostatak energije; zaboravljivost; migrena; smanjena osjetljivost, utrnulost ili slabost u rukama i/ili nogama; trnci; pospanost; tenzijska glavobolja; nevoljno drhtanje (tremor); loša kvaliteta sna
- smetnje vida
- zujanje, šištanje, pištanje, zvonjenje ili neki drugi neprekidni zvukovi u ušima
- lupanje srca (palpitacije); usporeno kucanje srca; ubrzani ili nepravilni otkucaji srca
- navale vrućine; povišen krvni tlak
- promukao, hrapav ili suhi glas; krvarenje iz nosa; začepljen nos
- bol u gornjem dijelu trbuha; nelagoda u području završnog dijela debelog crijeva (rektuma); zatvor; suha usta; žgaravica; bol pri gutanju; upala gušterače; čir ili ranice u želucu ili gornjem dijelu crijeva; krvarenje iz čmara (anusa); osjećaj nelagode u želucu; upala zubnog mesa; natečen, crven i bolan jezik
- nakupljanje masnoće u jetri
- akne; neuobičajeno opadanje ili prorjeđivanje kose; crvenilo kože; promjena u raspodjeli masnog tkiva u tijelu, što može uključivati gubitak masnog tkiva na nogama, rukama i licu i nakupljanje masti na trbuhu; pojačano znojenje; noćno znojenje; zadebljanje i svrbež kože zbog učestalog češanja; oštećenja kože; suha koža
- bol u zglobovima; bolest bolnih zglobova; bol u leđima; bol u kostima/mišićima; osjetljivost ili slabost mišića; bol u vratu; bol u rukama ili nogama; upala tetiva; smanjenje količine minerala u kostima
- bubrežni kamenci; mokrenje noću; bubrežna cista

- poremećaj erekcije; povećanje dojki u muškaraca; simptomi menopauze
- osjećaj nelagode u prsima; zimica; oticanje lica; osjećaj nervoze; opće loše osjećanje; stvaranje nakupine tkiva na vratu; oticanje šaka, gležnjeva ili stopala; bol
- smanjen broj bijelih krvnih stanica; smanjen broj krvnih pločica (stanice koje pomažu zgrušavanju krvi); rezultati krvnih pretraga koji ukazuju na smanjenu funkciju bubrega; visoke razine šećera u krvi; povišene vrijednosti enzima iz mišića u krvi; šećer u mokraći; crvene krvne stanice u mokraći; porast tjelesne težine; povećanje opsega struka; snižene vrijednosti bjelančevina (albumina) u krvi; produljeno vrijeme zgrušavanja krvi.

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata
- hiperaktivnost.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Isentress

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Granule za oralnu suspenziju moraju se dati bolesniku unutar 30 minuta nakon pripreme (miješanja).
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Nemojte otvoriti vrećice lijeka Isentress dok ne budete spremni pripremiti dozu.

Pogledajte knjižicu s uputama za primjenu za informacije o pravilnom načinu zbrinjavanja preostalog lijeka.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Isentress sadrži
Djelatna tvar je raltegravir. Jedna vrećica granula za oralnu suspenziju za jednokratnu primjenu sadrži 100 mg raltegravira (u obliku raltegravirkalija).

Drugi sastojci su: hidroksipropilceluloza, sukraloza, manitol (E 421), amonijev glicirizat, sorbitol (E 420), fruktoza, aroma banane, saharoza, krospovidon tipa A, magnezijev stearat, etilceluloza 20 cP, amonijev hidroksid, trigliceridi srednje duljine lanca, oleatna kiselina, hipromeloza 2910/6cP, makrogol/PEG 400, mikrokristalična celuloza i umrežena karmelozanatrij.

Kako Isentress izgleda i sadržaj pakiranja
Granule za oralnu suspenziju s okusom banane su bijeli do bjelkasti prašak koji može sadržavati čestice žute ili bež do svijetlosmeđe boje, a dolaze u vrećici za jednokratnu primjenu.
Dostupna je jedna veličina pakiranja: 1 kutija sa 60 vrećica, dvije štrcaljke od 10 ml, dvije štrcaljke od 3 ml, dvije štrcaljke od 1 ml, 2 čaše za miješanje, ovom uputom o lijeku i knjižicom s uputama za primjenu. Jedna vrećica za jednokratnu primjenu sadrži 100 mg raltegravira, koje treba pomiješati (suspendirati) u 10 ml vode da bi se dobila konačna koncentracija od 10 mg/ml.

Nositelj odobrenja i proizvođač

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Република България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France
MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec GGGG}>.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Upute za primjenu
Ponesite ovu knjižicu s uputama za primjenu na sve djetetove liječničke preglede

Isentress 100 mg granule za oralnu suspenziju
raltegravir

Upute za primjenu
za novorođenčad

Obavezno s razumijevanjem pročitajte ove upute za primjenu.

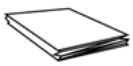
Prije nego što počnete

Napomena: Pobrinite se da Vam liječnik pokaže kako pripremiti Isentress za oralnu suspenziju i kako ga dati djetetu.

- Prije nego što počnete, obavezno s razumijevanjem pročitajte ove upute za primjenu. Ako Vam nešto nije jasno, nazovite svog liječnika.
- Vrlo je važno da pažljivo odmjerite količinu vode i lijeka Isentress odgovarajućom štrcaljkom.
- Prije nego što date Isentress svome djetetu, provjerite rok valjanosti. Rok valjanosti otisnut je na kutiji i vrećicama lijeka Isentress.
- Količina lijeka Isentress ovisi o djetetovoj dobi i tjelesnoj težini, pa će se s vremenom mijenjati.
  Liječnik će Vam reći točnu dozu pri svakom kontrolnom pregledu, nakon što izvaže dijete.
  Obavezno idite na sve liječničke preglede, da biste dobili nove informacije za doziranje kako Vam dijete bude raslo.
  Tijekom prvog tjedna djetetova života davat ćete mu Isentress jedanput na dan. Nakon toga ćete ga davati dvaput na dan.

- Ova knjižica s uputama za primjenu reći će Vam kako:
  - pripremiti (pomiješati) Isentress da biste dobili tekući oblik lijeka
  - odmjeriti točnu dozu uz pomoć štrcaljke
  - dati Isentress djetetu
  - očistiti pribor.

Sadržaj kompleta

- kutija 
- upute (ova knjižica) 
- uputa o lijeku
- 2 čaše za miješanje 
- 60 vrećica Isentress granula 
- 6 štrcaljki



2 **plave** (10 ml) štrcaljke



2 **zelene** (3 ml) štrcaljke



2 **bijele** (1 ml) štrcaljke

Komplet sadrži i jednu dodatnu čašu te rezervni set štrcaljki za slučaj da se jedna izgubi ili ošteti. Nemojte koristiti oštećene čaše ili štrcaljke.

1. korak: Pripremite se

- Stavite dijete na sigurno mjesto. Trebat će Vam obje ruke za pripremu lijeka Isentress.
- Operite ruke sapunom i vodom.
- Izvadite sav pribor koji Vam je potreban za pripremu 1 doze i položite ga na čistu površinu:

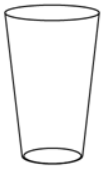


1 čaša za miješanje

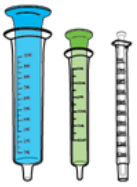
(Skinite poklopac s čaše za miješanje povlačeći ga za jezičac)



1 vrećica
Isentress granula



čista
čaša

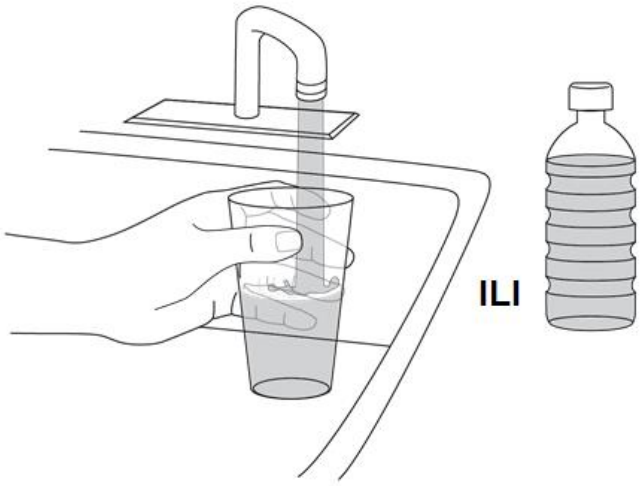


3 štrcaljke

(pripremite po jednu štrcaljku svake veličine, iako će Vam trebati samo 1 ili 2, ovisno o veličini doze)

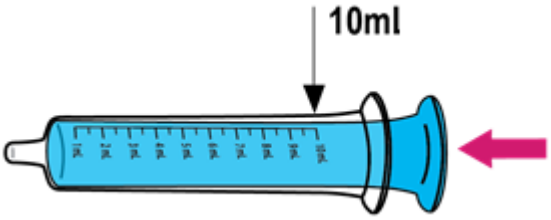
2. korak: Napunite čašu vodom

Napunite čistu čašu pitkom vodom sobne temperature iz slavine ili iz boce negazirane vode.

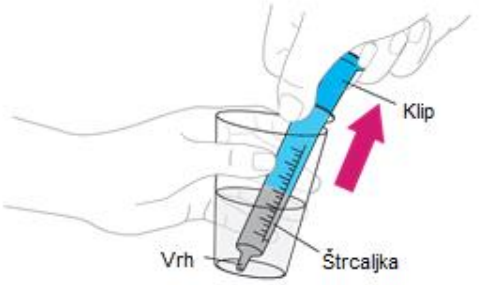


3. korak: Napunite plavu štrcaljku vodom

Gurnite klip **plave** štrcaljke u tijelo štrcaljke sve do kraja.

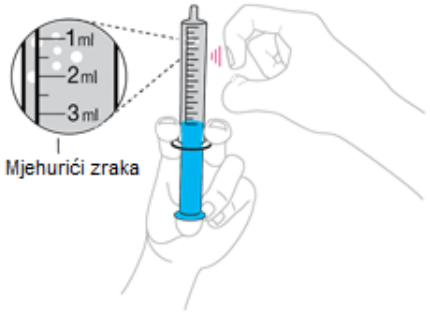


Uronite vrh štrcaljke u čašu vode.
Počnite povlačiti klip.
Stanite kad dođete do oznake za 10 ml.

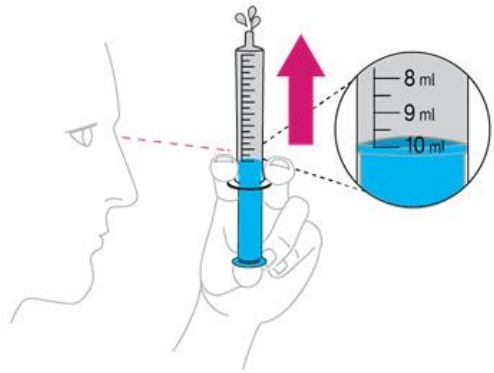


4. korak: Provjerite ima li mjehurića zraka

Držite štrcaljku s vrhom usmjerenim prema gore. Nježno lupnite štrcaljku prstom kako bi se mjehurići zraka, ako ih ima, podigli na vrh.



Polako pritisnite klip da izbacite zrak.



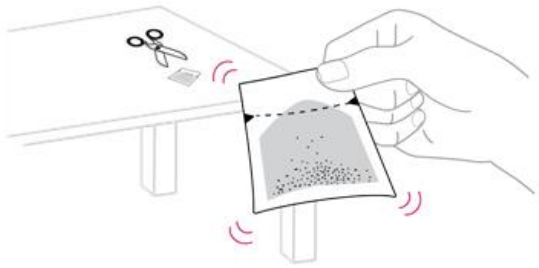
Ponovno provjerite količinu vode u štrcaljki. Ako je manja od 10 ml, ponovno uronite vrh štrcaljke u vodu i povlačite klip dok ne dođete do oznake za 10 ml.

5. korak: Dodajte odmjerenih 10 ml vode u čašu za miješanje



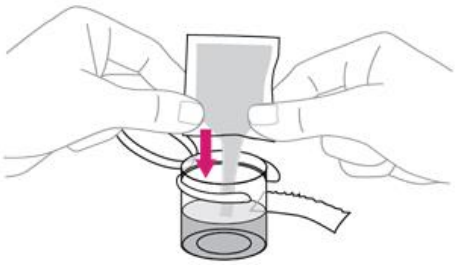
6. korak: Dodajte Isentress u čašu

Napomena prije dodavanja lijeka Isentress:
Pobrinite se da ste Vi i Vaše dijete spremni! Nakon što pomiješate Isentress, primijenite ga unutar 30 minuta.
Nakon što djetetu date dozu, bacite svu preostalu količinu lijeka Isentress.



Otvorite vrećicu prstima ili škarama i dodajte sve granule u vodu u čaši za miješanje. Provjerite je li vrećica potpuno prazna.

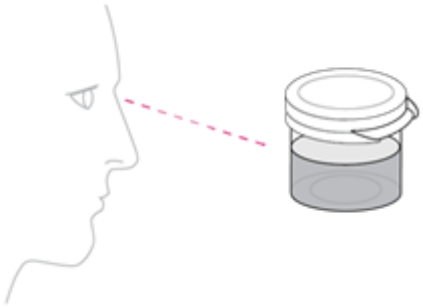
Uzmite 1 vrećicu lijeka Isentress i protresite je tako da granule padnu na dno vrećice.



7. korak: Promiješajte Isentress i vodu



Zatvorite čašu za miješanje poklopcem.
Nježno vrtite čašu za miješanje kružnim pokretima tijekom 45 sekundi kako bi se granule pomiješale s vodom.
Mjerite 45 sekundi satom ili štopericom.
NEMOJTE TRESTI mješavinu.



Provjerite jesu li se granule dobro promiješale.
Ako nisu, vrtite čašu još neko vrijeme.
Mješavina mora izgledati mutno.

8. korak: Provjerite propisanu dozu

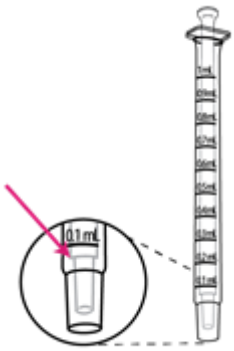
Odmjerite dozu u ml koju je propisao liječnik.

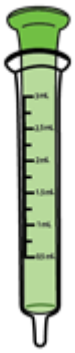
Zapamtite da se doza može mijenjati pri svakom posjetu liječniku, pa se pobrinite da imate sve najnovije informacije. Obavezno idite na sve liječničke preglede kako bi Vaše dijete dobivalo točnu dozu!

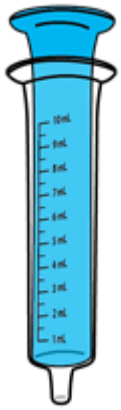
9. korak: Odaberite štrcaljku koja Vam je potrebna

Odaberite pravu štrcaljku za djetetovu dozu:

BIJELA	ZELENA	PLAVA
(1 ml)	(3 ml)	(10 ml)
za 1 ml ili manje	za 1,5 ml – 3 ml	za 3,5 ml – 10 ml







Pomaknite ovaj dio
klipa do odgovarajuće
oznake na štrcaljki

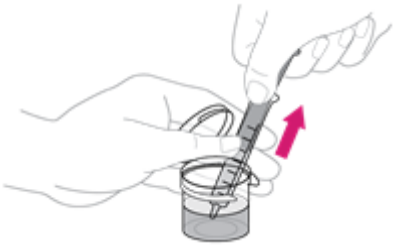
Zatim pronađite oznaku za ml na tijelu štrcaljke koja odgovara dozi Vašeg djeteta.

10. korak: Odmjerite Isentress



Gurnite klip u tijelo štrcaljke
sve do kraja.

Uronite vrh štrcaljke u čašu s
pripremljenim lijekom Isentress
i počnite povlačiti klip.



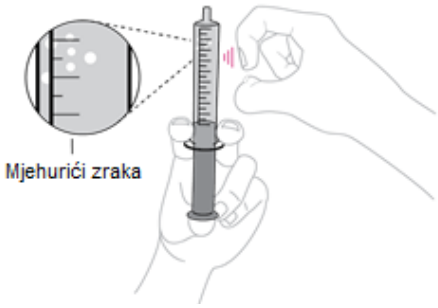
Stanite kada dođete do linije
koja odgovara dozi propisanoj
Vašem djetetu.

VAŽNO:

- Doza Vašeg djeteta može se razlikovati od one prikazane na ovoj slici.
- Obično u čaši za miješanje preostane određena količina pripremljenog lijeka Isentress.

11. korak: Provjerite ima li mjehurića zraka

Držite štrcaljku s vrhom usmjerenim prema gore. Nježno lupnite štrcaljku prstom kako bi se mjehurići zraka, ako ih ima, podigli na vrh.



Polako pritisnite klip da izbacite zrak.



Ponovno provjerite količinu lijeka Isentress u štrcaljki.
Ako je količina manja od propisane doze, ponovno uronite vrh štrcaljke u čašu s pripremljenim lijekom Isentress i povlačite klip dok ne dođete do odgovarajuće oznake doze.

12. korak: Dajte Isentress djetetu

Stavite vrh štrcaljke djetetu u usta, tako da dodiruje desni ili lijevi obraz.



Polako pritišćite klip da biste primijenili pripremljeni Isentress. Ako se dijete bude meškoljilo, izvadite štrcaljku iz usta i pokušajte ponovno. Važno je da dijete dobije cijelu propisanu dozu (u redu je ako u vrhu štrcaljke preostane mala količina lijeka).

VAŽNO: Ako Vaše dijete ne popije cijelu propisanu dozu ili ispljune jedan dio, nazovite svog liječnika i pitajte ga što učiniti.

13. korak: Očistite pribor



Izlijte preostali pripremljeni lijek Isentress
u kantu za otpad.
Nemojte ga izliti u sudoper.

Izvadite klipove iz svih štrcaljki koje ste koristili.

Ručno operite štrcaljke, klipove i čašu za miješanje
toplom vodom i deterdžentom za pranje posuđa.
Nemojte ih prati u perilici za posuđe.

Isperite ih vodom i ostavite da se osuše na zraku.
Stavite sve na čisto i suho mjesto.

Kako trebam čuvati Isentress?

Lijek čuvajte u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Nemojte otvarati vrećice lijeka Isentress dok ne budete spremni pripremiti dozu.

Obavezno idite na sve liječničke preglede kako biste uvijek znali koliko lijeka Isentress trebate dati djetetu.