

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

ISENTRESS 400 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 26,06 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta

rožnata, ovalna tableta, z oznako "227" na eni strani

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo ISENTRESS je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1) (glejte poglavja 4.2, 4.4, 5.1 in 5.2).

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

#### Odmerjanje

Zdravilo ISENTRESS je treba uporabljati v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

#### *Odrasli*

Priporočeni odmerek je 400 mg (ena tableta) dvakrat na dan.

#### *Pediatrična populacija*

Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike s telesno maso najmanj 25 kg je 400 mg (ena tableta) dvakrat na dan. Če bolnik tablete ne more pogoltniti, je treba razmisliti o uporabi žvečljive tablete.

Na voljo so tudi dodatne farmacevtske oblike in jakosti:

Zdravilo ISENTRESS je na voljo tudi v obliki žvečljivih tablet in v obliki zrnca za peroralno suspenzijo. Za dodatne informacije glede odmerjanja žvečljivih tablet in zrnca za peroralno suspenzijo glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Varnost in učinkovitost raltegravirja pri nedonošenčkih (manj kot 37 tednov gestacijske starosti) in novorojenčkih z majhno porodno maso (< 2.000 g) nista bili dokazani. Podatkov za to populacijo ni na voljo in priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Največji odmerek žvečljivih tablet je 300 mg dvakrat na dan. Ker imajo farmacevtske oblike različne farmakokinetične profile, se niti žvečljivih tablet niti zrnca za peroralno suspenzijo ne sme zamenjati s 400 mg tabletami ali 600 mg tabletami (glejte poglavje 5.2). Žvečljivih tablet in zrnca za peroralno suspenzijo niso preučevali pri mladostnikih (od 12 do 18 let) ali odraslih, okuženih z virusom HIV.

Zdravilo ISENTRESS je za odrasle in pediatrične bolnike (s telesno maso najmanj 40 kg) na voljo tudi v obliki 600 mg tablet, ki se uporabljajo v odmerku 1.200 mg (dve 600 mg tableti) enkrat na dan, za zdravljenje predhodno nezdravljenih bolnikov ali bolnikov z virološko supresijo med začetnim zdravljenjem z zdravilom ISENTRESS 400 mg dvakrat na dan. 400 mg tablet se ne sme uporabljati za dajanje odmerka 1.200 mg enkrat na dan. Za dodatne informacije o odmerjanju glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za 600 mg tablete.

#### *Starejše osebe*

Podatkov o uporabi raltegravirja pri starejših osebah je malo (glejte poglavje 5.2), zato je treba zdravilo ISENTRESS pri njih uporabljati previdno.

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo boleznijo jeter varnosti in učinkovitosti raltegravirja niso dokazali. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba zdravilo ISENTRESS zato uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### Način uporabe

##### peroralna uporaba

Zdravilo ISENTRESS 400 mg tablete se lahko jemlje s hrano ali brez.

Zaradi predvidenih sprememb farmakokinetičnega profila se tablet ne sme žvečiti, drobiti ali lomiti.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Splošno

Bolnikom je treba pojasniti, da trenutni načini protiretrovirusnega zdravljenja okužbe z virusom HIV ne pozdravijo, in da ni bilo dokazano, da bi lahko preprečili prenos virusa HIV na druge s krvjo.

Raltegravir ima relativno majhno genetsko bariero za odpornost. Zato se mora, če je le možno, raltegravir dajati z dvema drugima protiretrovirusnima učinkovinama. Tako se zmanjša možnost za virološki neuspeh ter razvoj odpornosti (glejte poglavje 5.1).

Za zdravljenje predhodno nezdravljenih bolnikov je iz kliničnih študij na voljo malo podatkov glede uporabe raltegravirja v kombinaciji z dvema nukleozidnima zaviralcema reverzne transkriptaze (NRTI) (emtricitabin in tenofoviridizoproksil fumarat).

#### Depresija

Poročali so o depresiji, vključno s samomorilnimi mislimi in obnašanjem, predvsem pri bolnikih, ki so imeli depresijo ali psihiatrično bolezen v anamnezi. Pri bolnikih z depresijo ali psihiatrično boleznijo v anamnezi je potrebna previdnost.

#### Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo boleznijo jeter varnosti in učinkovitosti raltegravirja niso dokazali. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je zato treba raltegravir uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih z že obstoječo okvaro jeter, vključno s kroničnim hepatitisom, so bile nepravilnosti delovanja jeter med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogostejše. Te bolnike je treba spremljati v skladu z običajno prakso. Če se pri takšnih bolnikih pojavijo znaki poslabšanja bolezni jeter, je treba razmisliti o začasni ali trajni prekinitvi zdravljenja.

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali kroničnim hepatitisom C, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja večje tveganje za pojav resnih in potencialno smrtnih neželenih učinkov na jetra.

### Osteonekroza

Čeprav so vzroki za osteonekrozo različni (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo in višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali še posebej pri bolnikih z napredovalo okužbo z boleznijo HIV in/ali pri dolgotrajnem kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju. Bolnikom je treba pojasniti, da morajo v primeru pojava bolečine v sklepih, okorelosti sklepov ali težav pri gibanju poiskati zdravniško pomoč.

### Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - *combination antiretroviral therapy*) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resno klinično stanje ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne okužbe z mikobakterijami in pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jiroveci* (prej znana kot *Pneumocystis carinii*). Kakršne koli simptome vnetja je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

### Antacidi

Pri sočasni uporabi raltegravirja z aluminijevimi in magnezijevimi antacidi je prišlo do zmanjšanja plazemske koncentracije raltegravirja. Sočasna uporaba raltegravirja z aluminijevimi in/ali magnezijevimi antacidi ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

### Rifampicin

Pri sočasni uporabi raltegravirja in močnih induktorjev uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1 (npr. rifampicin) je potrebna previdnost. Rifampicin zmanjša plazemske vrednosti raltegravirja, vpliv na učinkovitost raltegravirja pa ni znan. Če je sočasno zdravljenje z rifampicinom nujno potrebno, je treba pri odraslih razmisliti o podvojitvi odmerka raltegravirja. Na voljo ni nobenih podatkov za navodila pri sočasni uporabi raltegravirja z rifampicinom pri bolnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.5).

### Miopatija in rabdomioliza

Poročali so o pojavu miopatije in rabdomiolize. Pri bolnikih, ki so že kdaj imeli miopatijo ali rabdomiolizo, in bolnikih, ki imajo kateri koli predispozicijski dejavnik, vključno z zdravljenjem z drugimi zdravili, ki so povezana z njima, je treba zdravilo uporabljati previdno (glejte poglavje 4.8).

### Hude kožne in preobčutljivostne reakcije

Poročali so o hudih, potencialno življenjsko nevarnih kožnih reakcijah in kožnih reakcijah s smrtnim izidom pri bolnikih, ki so jemali raltegravir, v večini primerov skupaj z drugimi zdravili, povezanimi s takšnimi reakcijami. To vključuje primere Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne

nekrolize. Poročali so tudi o preobčutljivostnih reakcijah, za katere so bili značilni izpuščaji, sistemski znaki in včasih moteno delovanje organov, vključno z odpovedjo jeter. Če se pojavijo znaki ali simptomi hudih kožnih reakcij ali preobčutljivostnih reakcij (npr. hud izpuščaj ali izpuščaj, ki ga spremlja zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepih, mehurji, spremembe v ustih, konjunktivitis, edem obraza, hepatitis, eozinofilija, angioedem, lahko pa tudi drugi), takoj prenehajte zdravljenje z raltegravirjem in drugimi zdravili, ki bi tudi lahko bila vzrok za to. Spremljati je treba klinično stanje (vključno z jetrnimi aminotransferazami) in uvesti ustrezno zdravljenje. Odlaganje s prenehanjem uporabe raltegravirja ali drugih zadevnih zdravil po pojavu hudega izpuščaja lahko povzroči življenjsko nevarne reakcije.

#### Izpuščaj

Izpuščaj se je pogosteje pojavil pri že zdravljenih bolnikih, ki so prejeli raltegravir in darunavir, kot pri bolnikih, ki so prejeli raltegravir brez darunavirja ali darunavir brez raltegravirja (glejte poglavje 4.8).

#### Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije *in vitro* kažejo, da raltegravir ni substrat za encime citokroma P450 (CYP), ne zavira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A, ne zavira UDP glukuronoziltransferaz (UGT) 1A1 in 2B7, ne inducira CYP3A4 in ne zavira s P-glikoproteinom posredovanega transporta. Na osnovi teh podatkov ne pričakujemo, da bi raltegravir vplival na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati za te encime ali P-glikoprotein.

Na osnovi *in vitro* ter *in vivo* študij se raltegravir v glavnem izloča s presnavljanjem z glukuronidacijo z UGT1A1.

Farmakokinetika raltegravirja se znatno razlikuje tako med različnimi bolniki kot pri posameznem bolniku.

#### Vpliv raltegravirja na farmakokinetiko drugih zdravil

V študijah medsebojnega delovanja raltegravir ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko etravirina, maraviroka, tenofoviridizoproksil fumarata, hormonskih kontraceptivov, metadona, midazolama ali boceprevirja.

V nekaterih študijah je sočasna uporaba raltegravirja z darunavirjem povzročila zmerno zmanjšanje plazemske koncentracije darunavirja. Mehanizem tega učinka ni znan. Vendar pa kaže, da vpliv raltegravirja na plazemske koncentracije darunavirja ni klinično pomemben.

#### Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko raltegravirja

Glede na to, da se raltegravir v glavnem presnavlja preko UGT1A1, je pri sočasni uporabi raltegravirja in močnih induktorjev UGT1A1 (npr. rifampicina) potrebna previdnost. Rifampicin zmanjša plazemske vrednosti raltegravirja, vpliv na učinkovitost raltegravirja pa ni znan. Če je sočasno zdravljenje nujno potrebno, je treba pri odraslih razmisliti o podvojitvi odmerka raltegravirja. Na voljo ni nobenih podatkov za navodila pri sočasni uporabi raltegravirja z rifampicinom pri bolnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.4). Vpliv drugih močnih induktorjev encimov, ki presnavljajo zdravila, kot

sta fenitoin in fenobarbital, na UGT1A1 ni znan. Manj močne induktorje (npr. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoide, šentjanževko, pioglitazon) se lahko uporablja skupaj s priporočenim odmerkom raltegravirja.

Pri sočasni uporabi raltegravirja in zdravil, ki so znani močni zaviralci UGT1A1 (npr. atazanavir), se lahko povečajo plazemske koncentracije raltegravirja. Tudi manj močni zaviralci UGT1A1 (npr. indinavir, sakvinavir) lahko povečajo koncentracijo raltegravirja v plazmi, vendar v manjši meri kot atazanavir. Tudi tenofoviridizoproksil fumarat lahko poveča plazemske koncentracije raltegravirja, vendar pa mehanizem tega učinka ni znan (glejte preglednico 1). V kliničnih preskušanjih je velik delež bolnikov v sklopu optimiziranega osnovnega zdravljenja (OBT - *optimized background therapy*) uporabljal atazanavir in/ali tenofoviridizoproksil fumarat, zdravili, ki povečata plazemske koncentracije raltegravirja. Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem in/ali tenofoviridizoproksil fumaratom, je bil profil neželenih učinkov na splošno podoben kot pri bolnikih, ki se niso zdravili s tema zdraviloma, zato prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pri sočasni uporabi raltegravirja z antacidi, ki vsebujejo dvovalentne kovinske katione, se lahko zaradi kelacije zmanjša absorpcija raltegravirja, kar vodi do zmanjšane koncentracije raltegravirja v plazmi. Jemanje aluminijevih in magnezijevih antacidov v roku 6 ur pred ali po zaužitju raltegravirja pomembno zmanjša plazemsko koncentracijo raltegravirja. Zato sočasna uporaba raltegravirja z antacidi, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij, ni priporočljiva. Sočasna uporaba raltegravirja z antacidom, ki vsebuje kalcijev karbonat, je zmanjšala plazemsko koncentracijo raltegravirja, vendar se ta interakcija ne smatra kot klinično pomembna. Zato pri sočasni uporabi raltegravirja z antacidi, ki vsebujejo kalcijev karbonat, odmerka ni potrebno prilagoditi.

Pri sočasni uporabi raltegravirja z drugimi zdravili, ki zvišujejo želodčni pH (npr. omeprazol in famotidin), se lahko poveča delež absorpcije raltegravirja in lahko pride do povečane plazemske koncentracije raltegravirja (glejte preglednico 1). Varnostni profili pri podskupini bolnikov v kliničnih preskušanjih faze III, ki so prejeli zaviralce protonske črpalke ali antagonistov histaminskih receptorjev H<sub>2</sub>, so bili primerljivi s tistimi pri bolnikih, ki teh zdravil niso prejeli. Pri uporabi zaviralcev protonske črpalke ali antagonistov histaminskih receptorjev H<sub>2</sub> zato prilagajanje odmerka ni potrebno.

Vse študije medsebojnega delovanja so bile izvedene pri odraslih.

### **Preglednica 1** **Podatki o farmakokinetičnih interakcijah**

<b>Zdravila po terapevtskih področjih</b>	<b>Interakcija</b> (mehanizem, če je znan)	<b>Priporočila za sočasno uporabo</b>
<b>PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA</b>		
<i>Zaviralci proteaz (PI)</i>		
<b>atazanavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↑ 77 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 24 %  (zaviranje UGT1A1)	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.
<b>tipranavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 55 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (indukcija UGT1A1)	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija (mehanizem, če je znan)	Priporočila za sočasno uporabo
<i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</i>		
<b>efavirenz</b> (raltegravir 400 mg enkratni odmerek)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 21 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (indukcija UGT1A1)	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.
<b>etravirin</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 34 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (indukcija UGT1A1)  etravirin AUC ↑ 10 % etravirin C <sub>12ur</sub> ↑ 17 % etravirin C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Odmerka raltegravirja ali etravirina ni treba prilagajati.
<i>Nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze</i>		
<b>tenofovir dizoproksil fumarat</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↑ 49 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↑ 3 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (mehanizem interakcije ni znan)  tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C <sub>24ur</sub> ↓ 13 % tenofovir C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Odmerka raltegravirja ali tenofovir dizoproksil fumarata ni treba prilagajati.
<i>Inhibitorji CCR5</i>		
<b>maravirok</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 28 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 33 %  (mehanizem interakcije ni znan)  maravirok AUC ↓ 14 % maravirok C <sub>12ur</sub> ↓ 10 % maravirok C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Odmerka raltegravirja ali maraviroka ni treba prilagajati.
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HCV</b>		
<i>Zaviralci NS3/4A proteaz (PI)</i>		
<b>boceprevir</b> (raltegravir 400 mg enkratni odmerek)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 25 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (mehanizem interakcije ni znan)	Odmerka raltegravirja ali boceprevirja ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija (mehanizem, če je znan)	Priporočila za sočasno uporabo
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB</b>		
<i>Učinkovine za zdravljenje okužb z mikobakterijami</i>		
<b>rifampicin</b> (raltegravir 400 mg enkratni odmerek)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 61 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (indukcija UGT1A1)	Rifampicin zmanjša plazemske koncentracije raltegravirja. Če je sočasna uporaba rifampicina nujna, je treba razmisliti o podvojitvi odmerka raltegravirja (glejte poglavje 4.4).
<b>SEDATIVI</b>		
<b>midazolam</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Odmerka raltegravirja ali midazolama ni treba prilagajati.  Ti rezultati kažejo, da raltegravir ne inducira in ne zavira CYP3A4. Vpliva raltegravirja na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati za CYP3A4, se tako ne pričakuje.
<b>ANTACIDI S KOVINSKIMI KATIONI</b>		
<b>antacid z magnezijevim in aluminijevim hidroksidom</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 63 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 44 %  <u>2 uri pred raltegravirjem</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 56 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 51 %  <u>2 uri po raltegravirju</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 57 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 24 %  <u>6 ur pred raltegravirjem</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 50 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  <u>6 ur po raltegravirju</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 49 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  (kelacija kovinskih kationov)	Antacidi z aluminijem in magnezijem zmanjšajo plazemske koncentracije raltegravirja. Sočasna uporaba raltegravirja z antacidi, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij, ni priporočljiva.
<b>antacid s kalcijevim karbonatom</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 32 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 52 %  (kelacija kovinskih kationov)	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.



Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija (mehanizem, če je znan)	Priporočila za sočasno uporabo
<b>Drugi KOVINSKI KATIONI</b>		
<b>železove soli</b>	Pričakovano: raltegravir AUC ↓  (kelacija kovinskih kationov)	Pričakovati je, da sočasno dajanje železovih soli zmanjša plazemske koncentracije raltegravirja; omejitev tega učinka se lahko omogoči tako, da med jemanjem železovih soli in uporabo raltegravirja mineta vsaj dve uri.
<b>ANTAGONISTI HISTAMINSKIH RECEPTORJEV H2 IN ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE</b>		
<b>omeprazol</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↑ 24 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 51 %  (povečana topnost)	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.
<b>famotidin</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↑ 6 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 60 %  (povečana topnost)	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.
<b>HORMONSKI KONTRACEPATIVI</b>		
<b>etinilestradiol</b> <b>norelgestromin</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	etinilestradiol AUC ↓ 2 % etinilestradiol C <sub>max</sub> ↑ 6 % norelgestromin AUC ↑ 14 % norelgestromin C <sub>max</sub> ↑ 29 %	Odmerka raltegravirja ali hormonskih kontraceptivov (estrogenskih in/ali progesteronskih) ni treba prilagajati.
<b>OPIOIDNI ANALGETIKI</b>		
<b>metadon</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	metadon AUC ↔ metadon C <sub>max</sub> ↔	Odmerka raltegravirja ali metadona ni treba prilagajati.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Večje število podatkov o uporabi raltegravirja 400 mg dvakrat na dan v prvem trimesečju pri nosečnicah (več kot 1.000 predvidenih izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na njegovo malformacijsko toksičnost. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Manjše število podatkov o uporabi raltegravirja 400 mg dvakrat na dan v drugem in/ali tretjem trimesečju pri nosečnicah (med 300 in 1.000 predvidenih izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na povečano tveganje za njegovo fetoneonatalno toksičnost.

Če je klinično potrebno, se raltegravir 400 mg dvakrat na dan lahko uporablja med nosečnostjo.

##### *Register nosečnic, ki so se med nosečnostjo zdravile s protiretrovirusnimi zdravili*

Za spremljanje izidov nosečnosti (izidov za mater in plod) pri bolnicah, ki so med nosečnostjo nenamenoma jemale raltegravir, je bil vzpostavljen register nosečnic, ki so se med nosečnostjo zdravile s protiretrovirusnimi zdravili. Zdravnike prosimo, da takšne bolnice zabeležijo v ta register.

Pri odločanju o uporabi protiretrovirusnih zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri nosečnicah in s tem o zmanjševanju tveganja za prenos virusa HIV na novorojenca je za opredelitev varnosti za plod praviloma treba upoštevati podatke iz študij na živalih kot tudi klinične izkušnje pri nosečnicah.

## Dojenje

Raltegravir/presnovki se v materino mleko izločajo v tolikšnem obsegu, da je možen učinek na dojene novorojence/otroke. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje raltegravirja/presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

## Plodnost

Vpliva na plodnost pri samcih in samicah podgan pri odmerkih do 600 mg/kg/dan, ki so povzročili 3-krat višjo izpostavljenost kot pri priporočenem odmerku za človeka, niso opazili.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z režimom, ki je vseboval raltegravir, so poročali o pojavu omotice. Omotica lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

V randomiziranih kliničnih preskušanjih so raltegravir 400 mg dvakrat na dan dajali v kombinaciji s fiksnimi ali optimiziranimi osnovnimi režimi zdravljenja predhodno nezdravljenim (n = 547) in predhodno zdravljenim (n = 462) odraslim do 96 tednov. Nadaljnjih 531 predhodno nezdravljenih odraslih je prejelo raltegravir 1.200 mg enkrat na dan z emtricitabinom in tenofovirdizoproksil fumaratom do 96 tednov. Glejte poglavje 5.1.

Neželeni učinki med zdravljenjem, o katerih so najpogosteje poročali, so bili glavobol, navzea in bolečine v trebuhu. Resna neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali, sta bila sindrom imunske obnove in izpuščaj. V kliničnih preskušanjih so bile stopnje prekinitve zdravljenja z raltegravirjem zaradi neželenih učinkov 5 % ali manj.

Resen neželeni učinek, o katerem so občasno poročali v obdobju trženja 400 mg odmerka raltegravirja dvakrat na dan, je bila rabdomioliza.

#### Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Spodaj so po organskih sistemih naštetih neželeni učinki, ki so bili po oceni raziskovalcev vzročno povezani z raltegravirjem (samim ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili), kot tudi neželeni učinki poročani v obdobju trženja zdravila. Pogostnost je navedena kot pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki raltegravir (sam ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili)</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	genitalni herpes, folikulitis, gastroenteritis, herpes simpleks, okužba s herpes virusom, herpes zoster, gripa, absces bezgavk, molluscum contagiosum, nazofaringitis, okužba zgornjih dihalnih poti
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	občasni	kožni papilom

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki raltegravir (sam ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili)</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	anemija, anemija zaradi pomanjkanja železa, bolečina v bezgavkah, limfadenopatija, nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	občasni	sindrom imunske obnove, preobčutljivost na zdravilo, preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšanje apetita
	občasni	kaheksija, sladkorna bolezen, dislipidemija, hiperholesterolemija, hiperglikemija, hiperlipidemija, hiperfagija, povečan apetit, polidipsija, motnja prerazporeditve telesnega maščevja
Psihiatrične motnje	pogosti	nenormalne sanje, nespečnost, nočne more, nenormalno obnašanje, depresija
	občasni	duševne motnje, poskus samomora, anksioznost, stanje zmedenosti, depresivno razpoloženje, huda oblika depresije, nespečnost srednje faze, sprememba razpoloženja, panični napad, motnje spanja, samomorilne misli, samomorilno vedenje (predvsem pri bolnikih, ki so v preteklosti že kdaj imeli psihiatrične motnje)
Bolezni živčevja	pogosti	omotica, glavobol, psihomotorična hiperaktivnost
	občasni	amnezija, sindrom karpalnega kanala, kognitivne motnje, motnje pozornosti, posturalna omotica, motnje okušanja, hipersomnija, hipestezija, letargija, motnje spomina, migrena, periferna nevropatija, parestezija, zaspanost, tenzijski glavobol, tremor, slaba kakovost spanca
Očesne bolezni	občasni	motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	vertoglavica
	občasni	tinitus
Srčne bolezni	občasni	palpitacije, sinusna bradikardija, ventrikularne ekstrasistole
Žilne bolezni	občasni	naval vročine, hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	disfonija, epistaksa, kongestija nosu
Bolezni prebavil	pogosti	napihnjenost trebuha, bolečine v trebuhu, driska, flatulenca, navzea, bruhanje, dispepsija
	občasni	gastritis, nelagodje v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, občutljivost v trebuhu, anorektalno nelagodje, zaprtje, suha usta, nelagodje v epigastriju, erozivni duodenitis, spahovanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, gingivitis, glositis, odinofagija, akutni pankreatitis, peptični ulkus, krvavitev iz danke
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	hepatitis, jetrna steatoza, alkoholni hepatitis, odpoved jeter

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki raltegravir (sam ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili)</b>
Bolezni kože in podkožja	pogosti  občasni	izpuščaj  akne, alopecija, akneiformen dermatitis, suha koža, eritem, upadlost obraza, hiperhidroza, lipoatrofija, pridobljena lipodistrofija, lipohipertrofija, nočno znojenje, prurigo, pruritus, generaliziran pruritus, makularen izpuščaj, makulo-papulozen izpuščaj, pruritičen izpuščaj, poškodbe kože, urtikarija, kseroderma, Stevens-Johnsonov sindrom, izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (DRESS – <i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> )
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	artralgija, artritis, bolečine v hrbtu, bolečina v ledvenem predelu, mišično-skeletna bolečina, mialgija, bolečina v vratu, osteopenija, bolečina v okončini, tendinitis, rabdomioliza
Bolezni sečil	občasni	odpoved ledvic, nefritis, nefrolitiaz, nokturija, ledvična cista, okvara ledvic, tubulointersticijski nefritis
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	erektilna disfunkcija, ginekomastija, menopavzalni simptomi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti  občasni	astenija, utrujenost, pireksija  nelagodje v prsih, mrzlica, edem obraza, povečanje maščobnega tkiva, občutek živčnosti, splošno slabo počutje, submandibularna tvorba, periferni edem, bolečina
Preiskave	pogosti  občasni	zvišana alanin-aminotransferaza, atipični limfociti, zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišani trigliceridi v krvi, zvišana lipaza, zvišana pankreatična amilaza v krvi  zmanjšano absolutno število nevtrofilcev, zvišana alkalna fosfataza, znižani albumini v krvi, zvišana amilaza v krvi, zvišan bilirubin v krvi, zvišan holesterol v krvi, zvišan kreatinin v krvi, zvišana glukoza v krvi, zvišana sečnina v krvi, zvišana kreatin fosfokinaza, zvišana glukoza v krvi na tešče, prisotnost glukoze v urinu, zvišani lipoproteini velike gostote (HDL), povišano internacionalno normalizirano razmerje, zvišani lipoproteini majhne gostote (LDL), zmanjšano število trombocitov, pozitiven izvid eritrocitov v urinu, povečan obseg pasu, povečanje telesne mase, zmanjšano število belih krvnih celic
Poškodbe in zastrupitve ter postopkovni zapleti	občasni	nenamerno preveliko odmerjanje

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Pri predhodno že zdravljenih in še nezdravljenih bolnikih, pri katerih je bilo uvedeno zdravljenje z raltegravirjem v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, so poročali o pojavu rakavih

obolenj. Specifična rakava obolenja so po vrsti in deležu ustrezala pričakovanim pri bolnikih z močno imunsko pomanjkljivostjo. V teh študijah je bilo tveganje za nastanek raka v skupini, ki je prejela raltegravir, in v skupini, ki je prejela primerjalne učinkovine, podobno.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z raltegravirjem, so poročali o nenormalnih laboratorijskih vrednostih kreatin-kinaze (2.-4. stopnje). Poročali so o pojavu miopatije in rabdomiolize. Pri bolnikih, ki so že kdaj imeli miopatijo ali rabdomiolizo, in pri bolnikih, ki imajo kateri koli predispozicijski dejavnik zanj, vključno z zdravljenjem z drugimi zdravili, ki so povezana z njima, je treba zdravilo uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o primerih osteonekroze, predvsem pri bolnikih, ki so imeli splošno znane dejavnike tveganja, napredovalo bolezen HIV ali pa so se dolgotrajno zdravili s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem (CART). Pogostnost osteonekroze ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pri z virusom HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo se lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART) pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Pri vsakem od naslednjih kliničnih neželenih učinkov je bil vsaj en resen: genitalni herpes, anemija, sindrom imunske obnove, depresija, duševne motnje, poskus samomora, gastritis, hepatitis, odpoved ledvic, nenamerno preveliko odmerjanje.

V kliničnih študijah pri že zdravljenih bolnikih so ne glede na vzrok izpuščaj pogosteje opazili pri bolnikih, ki so prejeli raltegravir in darunavir, kot pri bolnikih, ki so prejeli raltegravir brez darunavirja ali darunavir brez raltegravirja. Pojavnost izpuščaja, ki je bil po oceni raziskovalca vzročno povezan z zdravilom, je bila podobna. Delež izpuščaja (ne glede na vzrok), prilagojen glede na izpostavljenost, je bil 10,9 oz. 4,2 oz. 3,8 na 100 bolnikov-let; delež z zdravilom povezanega izpuščaja pa 2,4 oz. 1,1 oz. 2,3 na 100 bolnikov-let. Izpuščaji, ki so jih opazili v kliničnih študijah, so bili po jakosti blagi do zmerni in niso vodili v prenehanje zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C*

V kliničnih preskušanjih je bilo 79 bolnikov sočasno okuženih s hepatitisom B, 84 bolnikov sočasno okuženih s hepatitisom C, in 8 bolnikov sočasno okuženih s hepatitisom B in C; zdravili so se z raltegravirjem v kombinaciji z drugimi zdravili za HIV-1. Pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C je bil varnostni profil raltegravirja na splošno podoben kot pri bolnikih brez sočasne okužbe z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C, čeprav so bili deleži nenormalnih vrednosti AST in ALT nekoliko večji v podskupini, ki je bila sočasno okužena z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C.

V 96. tednu so pri predhodno že zdravljenih bolnikih s sočasno okužbo, ki so se zdravili z raltegravirjem, o odstopanju vrednosti AST stopnje 2 ali večje od normalnih laboratorijskih vrednosti, kar predstavlja poslabšanje stopnje v primerjavi z izhodiščem, poročali pri 29 % bolnikov, o takšnem odstopanju vrednosti ALT pri 34 % bolnikov, o takšnem odstopanju vrednosti skupnega bilirubina pa pri 13 % bolnikov. Pri vseh ostalih bolnikih, ki so se zdravili z raltegravirjem, so o odstopanju vrednosti AST poročali pri 11 % bolnikov, o odstopanju vrednosti ALT pri 10 % bolnikov in o odstopanju vrednosti skupnega bilirubina pri 9 % bolnikov. V 240. tednu so pri predhodno nezdravljenih bolnikih s sočasno okužbo, ki so se zdravili z raltegravirjem, o odstopanju vrednosti AST stopnje 2 ali večje od normalnih laboratorijskih vrednosti, kar predstavlja poslabšanje stopnje v primerjavi z izhodiščem, poročali pri 22 % bolnikov, o takšnem odstopanju ALT pri 44 % bolnikov, o takšnem odstopanju vrednosti skupnega bilirubina pa pri 17 % bolnikov. Pri vseh ostalih bolnikih, ki so se zdravili z raltegravirjem, so o odstopanju vrednosti AST poročali pri 13 % bolnikov, o odstopanju vrednosti ALT pri 13 % bolnikov in o odstopanju vrednosti skupnega bilirubina pri 5 % bolnikov.

## Pediatrična populacija

### *Otroci in mladostniki, stari od 2 do 18 let*

Raltegravir so preučevali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami v študiji IMPAACT P1066 pri 126 z virusom HIV-1 okuženih otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 18 let, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi učinkovinami (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Izmed 126 bolnikov jih je 96 prejelo priporočeni odmerek raltegravirja.

Pri teh 96 otrocih in mladostnikih so bile pogostnost, vrsta in resnost z zdravilom povezanih neželenih učinkov do 48. tedna primerljive s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih.

Pri enem bolniku so se pojavili z zdravilom povezani neželeni učinki psihomotorična hiperaktivnost 3. stopnje, nenormalno obnašanje in nespečnost. Pri enem bolniku se je pojavil resen z zdravilom povezan alergijski izpuščaj 2. stopnje.

Pri enem bolniku so se pojavile z zdravilom povezane nenormalne laboratorijske vrednosti AST (4. stopnje) in ALT (3. stopnje), ki so veljale za resne.

### *Dojenčki in malčki, stari od 4 tedne do manj kot 2 leti*

Raltegravir so v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami v študiji IMPAACT P1066 preučevali tudi pri 26 z virusom HIV-1 okuženih dojenčkih in malčkih, starih od 4 tedne do manj kot 2 leti (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Pri teh 26 dojenčkih in malčkih so bile pogostnost, vrsta in resnost z zdravilom povezanih neželenih učinkov do 48. tedna primerljive s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih.

Pri enem bolniku se je pojavil resen, z zdravilom povezan, alergijski izpuščaj 3. stopnje, zaradi katerega je bilo zdravljenje prekinjeno.

### *Novorojenčki, izpostavljeni HIV-1*

V študiji IMPAACT P1110 (glejte poglavje 5.2) so bili primerni dojenčki gestacijske starosti vsaj 37 tednov in s telesno maso vsaj 2 kg. Šestnajst (16) novorojenčkov je v prvih 2 tednih življenja prejelo 2 odmerka zdravila ISENTRESS, 26 novorojenčkov pa je 6 tednov prejelo odmerke vsak dan; vse novorojenčke so spremljali 24 tednov. Ugotovili niso nobenih z zdravilom povezanih kliničnih neželenih učinkov, zabeležili pa so tri z zdravilom povezane laboratorijske neželene učinke (en primer prehodne nevtropenije 4. stopnje pri prejemniku sheme za preventivo prenosa z matere na otroka (PMTCT), ki je vključevala zidovudin, ter dva primera zvišanja bilirubina (enega 1. in enega 2. stopnje), za katera je bilo ocenjeno, da nista resna in nista zahtevala specifičnega zdravljenja).

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Posebne informacije o zdravljenju v primeru prevelikega odmerjanja raltegravirja niso na voljo.

V primeru prevelikega odmerjanja so primerni standardni podporni ukrepi, npr. odstranitev neabsorbiranega zdravila iz prebavil in uvedba kliničnega nadzora (vključno s spremljanjem elektrokardiograma). Po potrebi je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje. Upoštevati je treba, da je raltegravir za klinično uporabo na voljo v obliki kalijeve soli. Obseg izločanja raltegravirja s hemodializo ni znan.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci integraze, oznaka ATC: J05AJ01

#### Mehanizem delovanja

Raltegravir je zaviralec integraze in deluje proti virusu humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1) tako, da z zaviranjem integraze prepreči vgradnjo virusne DNA v celično DNA gostitelja. Raltegravir zavira katalitsko aktivnost integraze. Integraza je encim virusa HIV, ki je potreben za razmnoževanje virusa HIV. Zavrtje integraze prepreči kovalentno insercijo ali integracijo genoma virusa HIV v celični genom gostitelja. Genomi virusa HIV, ki se ne morejo integrirati, ne morejo neposredno proizvajati novih kužnih virusnih delcev in tako se z zavrtjem integracije prepreči nadaljnje širjenje virusne okužbe.

#### Protivirusna aktivnost *in vitro*

Na celičnih kulturah humanih T-limfoidnih celic, okuženih z za celično linijo prilagojeno varianto virusa HIV-1 H9IIB, je raltegravir v koncentracijah  $31 \pm 20$  nM povzročil 95 % inhibicijo ( $IC_{95}$ ) replikacije virusa HIV-1 (v primerjavi z netretiranimi, z virusom okuženimi kulturami). Poleg tega je raltegravir zaviral razmnoževanje virusa v kulturah z mitogenom aktiviranih humanih perifernih monocitov, okuženih z različnimi, predvsem kliničnimi izolati virusa HIV-1, vključno z izolati 5 podtipov, razen podtipa B, in izolati, odpornimi na zaviralce reverzne transkriptaze in zaviralce proteaze. V enem infekcijskem ciklu je raltegravir inhibiral okužbo 23 HIV izolatov, ki so predstavljali 5 podtipov, razen podtipa B, in 5 cirkulirajočih rekombinantnih oblik z vrednostmi  $IC_{50}$  od 5 do 12 nM.

#### Odpornost

Večina virusov, izoliranih pri bolnikih, ki se na zdravljenje z raltegravirjem niso odzvali, je imela visoko stopnjo odpornosti na raltegravir, ki je bila posledica pojava dveh ali več mutacij v integrazi. Pri večini so bile prisotne mutacije aminokislina 155 (N155 sprememba na H), aminokislina 148 (Q148 sprememba na H, K ali R) ali aminokislina 143 (Y143 sprememba na H, C ali R) skupaj s še eno ali več dodatnimi mutacijami integraze (npr. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mutacije so zmanjšale občutljivost virusa za raltegravir. Z dodatnimi mutacijami se je občutljivost za raltegravir še dodatno zmanjšala. Dejavniki, ki zmanjšajo verjetnost pojava odpornosti, vključujejo manjše izhodiščno virusno breme in uporabo drugih aktivnih protiretrovirusnih zdravil. Mutacije, povezane z odpornostjo proti raltegravirju, so običajno povezane tudi z odpornostjo proti zaviralcu prenosa zapisa integraze elvitegravirju. Mutacije aminokislina 143 so povezane z večjo odpornostjo proti raltegravirju kot elvitegravirju, mutacija E92Q pa je povezana z večjo odpornostjo proti elvitegravirju kot raltegravirju. Virusi z mutacijo aminokislina 148 skupaj z eno ali več drugimi mutacijami, povezanimi z odpornostjo proti raltegravirju, so lahko klinično pomembno odporni tudi proti dolutegravirju.

#### Klinične izkušnje

Dokaz za učinkovitost raltegravirja temelji na analizi podatkov iz obdobja 96 tednov dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanj (BENCHMRK 1 in BENCHMRK 2, protokol 018 in 019) pri z virusom HIV-1 okuženih odraslih bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s protiretrovirusnimi učinkovinami, in na analizi podatkov iz obdobja 240 tednov randomiziranega, dvojno slepega, z učinkovino nadzorovanega preskušanja (STARTMRK, protokol 021) pri z virusom HIV-1 okuženih odraslih bolnikih, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi učinkovinami.

## Učinkovitost

### *Predhodno že zdravljeni odrasli bolniki*

Študiji BENCHMRK 1 in BENCHMRK 2 (multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani preskušanci) sta vrednotili varnost in protiretrovirusno učinkovitost raltegravirja v odmerku 400 mg dvakrat na dan pri z virusom HIV okuženih bolnikih, starih 16 let ali starejših, z dokazano odpornostjo na vsaj 1 zdravilo iz vsake od 3 skupin protiretrovirusnih zdravil (NRTI-ji, NNRTI-ji in PI-ji) v primerjavi s placebom v kombinaciji z optimiziranim osnovnim zdravljenjem (OBT - *optimized background therapy*). Pred randomizacijo so raziskovalci določili OBT na osnovi bolnikovega predhodnega zdravljenja in na osnovi testiranja genotipske in fenotipske odpornosti virusa.

Pri bolnikih v skupini, ki je prejela raltegravir v odmerku 400 mg dvakrat na dan, in bolnikih v skupini, ki je prejela placebo, so bile demografske značilnosti (spol, starost in rasa) ter izhodiščne značilnosti primerljive. Bolniki so se predhodno zdravili z 12 protiretrovirusnimi zdravili (mediana vrednost), zdravljenje pa je trajalo 10 let (mediana vrednost). Bolniki so se v sklopu optimiziranega osnovnega zdravljenja zdravili s 4 protiretrovirusnimi zdravili (mediana vrednost).

### *Rezultati 48-tedenske in 96-tedenske analize*

V preglednici 2 so prikazani dolgotrajni izidi (po 48 in 96 tednih) zdravljenja s priporočenim odmerkom raltegravirja v odmerku 400 mg dvakrat na dan iz združenih študij BENCHMRK 1 in BENCHMRK 2.

## Preglednica 2

### Rezultati učinkovitosti po 48 in 96 tednih zdravljenja

združeni podatki študij BENCHMRK 1 in 2 parameter	48 tednov		96 tednov	
	raltegravir 400 mg dvakrat na dan + OBT (n = 462)	placebo + OBT (n = 237)	raltegravir 400 mg dvakrat na dan + OBT (n = 462)	placebo + OBT (n = 237)
<b>odstotek HIV-RNA &lt; 400 kopij/ml (95-odstotni IZ)</b>				
vsi bolniki <sup>†</sup>	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 kopij/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 kopij/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
število celic CD4 ≤ 50 celic/mm <sup>3</sup>	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 in ≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 celic/mm <sup>3</sup>	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
rezultat občutljivosti (GSS) <sup>§</sup>				
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 in več	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
<b>odstotek HIV-RNA &lt; 50 kopij/ml (95-odstotni IZ)</b>				
vsi bolniki <sup>†</sup>	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 kopij/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 kopij/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
število celic CD4 ≤ 50 celic/mm <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 in ≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 celic/mm <sup>3</sup>	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
rezultat občutljivosti (GSS) <sup>§</sup>				
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 in več	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)



združeni podatki študij BENCHMRK 1 in 2 parameter	48 tednov		96 tednov	
	raltegravir 400 mg dvakrat na dan + OBT (n = 462)	placebo + OBT (n = 237)	raltegravir 400 mg dvakrat na dan + OBT (n = 462)	placebo + OBT (n = 237)
<b>povprečna sprememba števila CD4 celic (95-odstotni IZ), celice/mm<sup>3</sup></b>				
vsi bolniki <sup>†</sup>	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 kopij/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 kopij/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
število celic CD4 ≤ 50 celic/mm <sup>3</sup>	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 in ≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 celic/mm <sup>3</sup>	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
rezultat občutljivosti (GSS) <sup>§</sup>				
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 in več	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

<sup>†</sup> Nedokončano zdravljenje je označeno kot neuspešno: zdravljenje pri bolnikih, ki so predčasno prenehali z zdravljenjem, je tako označeno kot neuspešno. Naveden je odstotek bolnikov z odzivom in pripadajoči 95-odstotni interval zaupanja.

<sup>‡</sup> Pri analizi po prognostičnih faktorjih je virološki neuspeh opredeljen od vrednosti < 400 in 50 kopij/ml naprej. Pri povprečni spremembi števila celic CD4 je virološki neuspeh opredeljen od izhodišča naprej.

<sup>§</sup> Rezultat genotipske občutljivosti (GSS; "Genotypic Sensitivity Score") je definiran kot skupno število peroralnih protiretrovirusnih zdravil pri optimiziranem osnovnem zdravljenju na katera so bili izolati virusa pri testiranju genotipske odpornosti genotipsko občutljivi. Pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z enfuvirtidom, je uporaba enfuvirtida pri optimiziranem osnovnem zdravljenju pri GSS označena kot uporaba aktivnega zdravila. Podobno je uporaba darunavirja pri optimiziranem osnovnem zdravljenju pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z darunavirjem, označena kot uporaba enega od aktivnih zdravil.

Raltegravir je dosegel virološke odzive (z uporabo metode nedokončanje = neuspeh) HIV RNA < 50 kopij/ml pri 61,7 % bolnikov po 16 tednih, pri 62,1 % po 48 tednih in pri 57,0 % po 96 tednih. Nekaterim bolnikom se je med 16. in 96. tednom pojavil virusni preobrat. Med dejavniki, povezanimi z neuspehom, so visoko izhodiščno virusno breme in OBT, ki ni vključevalo vsaj enega močnega aktivnega sredstva.

#### Prehod na raltegravir

V študijah SWITCHMRK 1 in 2 (protokola 032 & 033) so ovrednotili bolnike, okužene s HIV, ki so bili na supresivni terapiji (HIV RNA < 50 kopij/ml, stabilen režim > 3 mesece), in sicer 2 tableti z 200 mg lopinavirja (+) in 50 mg ritonavirja dvakrat na dan ter vsaj 2 nukleozidna zaviralca reverzne transkriptaze, in ki so jih randomizirali 1:1, tako da so nadaljevali z jemanjem po 2 tableti z lopinavirjem (+) ritonavirjem dvakrat na dan (n = 174 oz. n = 178) ali pa so lopinavir (+) ritonavir zamenjali z raltegravirjem v odmerku 400 mg dvakrat na dan (n = 174 oz. n = 176). Bolniki z virološkim neuspehom v preteklosti niso bili izključeni. Število predhodnih protiretrovirusnih terapij ni bilo omejeno.

Ti študiji sta bili prekinjeni, potem ko primarna analiza učinkovitosti v 24. tednu ni pokazala, da raltegravir ni slabši v primerjavi z lopinavirjem (+) ritonavirjem. V obeh študijah se je v 24. tednu supresija HIV RNA na manj kot 50 kopij/ml ohranila pri 84,4 % bolnikov v skupini, ki je prejela raltegravir, in pri 90,6 % bolnikov v skupini, ki je prejela lopinavir (+) ritonavir (z uporabo metode nedokončanje = neuspeh). Glede potrebe po uporabi raltegravirja skupaj z dvema drugima učinkovinama glejte poglavje 4.4.

#### Predhodno nezdravljeni odrasli bolniki

V preskušanju STARTMRK (multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano preskušanje) pri predhodno nezdravljenih s HIV okuženih bolnikih s HIV RNA > 5.000 kopij/ml so ocenjevali varnost in protiretrovirusno aktivnost raltegravirja v odmerku 400 mg dvakrat na dan v

primerjavi z efavirenzem v odmerku 600 mg pred spanjem, v kombinaciji z emtricitabinom (+) tenofoviridzoproksil fumaratom. Stratifikacija randomiziranih bolnikov je bila izvedena na osnovi vrednosti HIV RNA ( $\leq 50.000$  kopij/ml in  $> 50.000$  kopij/ml) in hepatitis B ali C statusa (pozitiven ali negativen).

Demografske (spol, starost in rasa) in izhodiščne značilnosti bolnikov so bile med skupino, ki je prejela raltegravir v odmerku 400 mg dvakrat na dan, in skupino, ki je prejela efavirenz v odmerku 600 mg pred spanjem, primerljive.

#### Rezultati 48-tedenske in 240-tedenske analize

Pri upoštevanju učinkovitosti kot primarnega opazovanega dogodka je bil delež bolnikov, ki so dosegli HIV RNA  $< 50$  kopij/ml v 48. tednu, v skupini, ki je prejela raltegravir 241/280 (86,1 %), v skupini, ki je prejela efavirenz pa 230/281 (81,9 %). Razlika v zdravljenju (raltegravir - efavirenz), ki je bila 4,2 % pri upoštevanju 95-odstotnega intervala zaupanja (-1,9, 10,3), je pokazala, da raltegravir ni inferioren v primerjavi z efavirenzem (p-vrednost za neinferiornost  $< 0,001$ ). Razlika v zdravljenju (raltegravir - efavirenz) v 240. tednu je bila 9,5 % pri upoštevanju 95-odstotnega intervala zaupanja (1,7, 17,3). Rezultati po 48. in 240. tednih preskušanja STARTMRK so za bolnike, ki so prejeli priporočeni odmerek 400 mg raltegravirja dvakrat na dan, prikazani v preglednici 3.

### Preglednica 3 Rezultati učinkovitosti po 48 in 240 tednih zdravljenja

študija STARTMRK parameter	48 tednov		240 tednov	
	raltegravir 400 mg dvakrat na dan (n = 281)	efavirenz 600 mg pred spanjem (n = 282)	raltegravir 400 mg dvakrat na dan (n = 281)	efavirenz 600 mg pred spanjem (n = 282)
<b>odstotek HIV-RNA <math>&lt; 50</math> kopij/ml (95-odstotni IZ)</b>				
vsi bolniki <sup>†</sup>	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA $> 100.000$ kopij/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
$\leq 100.000$ kopij/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
število celic CD4 $\leq 50$ celic/mm <sup>3</sup>	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
$> 50$ in $\leq 200$ celic/mm <sup>3</sup>	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
$> 200$ celic/mm <sup>3</sup>	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
virusni podtip B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
virusni podtipi, razen B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
<b>povprečna sprememba števila CD4 celic (95-odstotni IZ), celice/mm<sup>3</sup></b>				
vsi bolniki <sup>‡</sup>	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA $> 100.000$ kopij/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
$\leq 100.000$ kopij/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
število celic CD4 $\leq 50$ celic/mm <sup>3</sup>	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242,386)
$> 50$ in $\leq 200$ celic/mm <sup>3</sup>	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
$> 200$ celic/mm <sup>3</sup>	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
virusni podtip B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)

študija STARTMRK	48 tednov		240 tednov	
	raltegravir 400 mg dvakrat na dan (n = 281)	efavirenz 600 mg pred spanjem (n = 282)	raltegravir 400 mg dvakrat na dan (n = 281)	efavirenz 600 mg pred spanjem (n = 282)
virusni podtipi, razen B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Nedokončano zdravljenje je označeno kot neuspešno: zdravljenje pri bolnikih, ki so predčasno prenehali z zdravljenjem, je tako označeno kot neuspešno. Naveden je odstotek bolnikov z odzivom in pripadajoči 95-odstotni interval zaupanja.

‡ Pri analizi po prognostičnih faktorjih je virološki neuspeh opredeljen od vrednosti < 50 in 400 kopij/ml naprej. Pri povprečni spremembi števila celic CD4 je virološki neuspeh opredeljen od izhodišča naprej.

Opombe: Analiza temelji na vseh razpoložljivih podatkih.  
Raltegravir in efavirenz so dajali z emtricitabinom (+) tenofoviridizoproksil fumaratom.

### *Pediatrična populacija*

#### *Otroci in mladostniki, stari od 2 do 18 let*

Študija IMPAACT P1066 je odprto multicentrično preskušanje faze I/II za ovrednotenje farmakokinetičnega profila, varnosti, tolerabilnosti in učinkovitosti raltegravirja pri otrocih, okuženih z virusom HIV. Ta študija je vključevala 126 že zdravljenih otrok in mladostnikov, starih od 2 do 18 let. Bolnike so razvrstili glede na starost, najprej so vključili mladostnike in nato vedno mlajše otroke. Bolniki so prejeli zdravilo v obliki 400 mg tablet (od 6 do 18 let) ali v obliki žvečljivih tablet (od 2 do manj kot 12 let). Raltegravir so prejeli poleg optimalnega osnovnega režima zdravljenja.

Začetna stopnja za določitev odmerka je vključevala ovrednotenje obsežne farmakokinetike. Izbira odmerka je temeljila na doseganju podobne plazemske izpostavljenosti raltegravirju in podobne najmanjše koncentracije kot pri odraslih in na sprejemljivi kratkoročni varnosti. Po izbiri odmerka so bili za oceno dolgotrajne varnosti, tolerabilnosti in učinkovitosti vključeni dodatni bolniki. Izmed 126 bolnikov jih je 96 prejelo priporočeni odmerek raltegravirja (glejte poglavje 4.2).

#### Preglednica 4

##### Izhodiščne značilnosti in rezultati učinkovitosti v 24. in 48. tednu v študiji IMPAACT P1066 (od 2 do 18 let starosti)

parameter	populacija, ki je prejela končni odmerek	
	n = 96	
<b>demografski podatki</b>		
starost (leta), mediana [interval]	13 [2 – 18]	
moški spol	49 %	
rasa		
kavkazijska	34 %	
črna	59 %	
<b>izhodiščne značilnosti</b>		
HIV-1 RNA v plazmi ( $\log_{10}$ kopij/ml), povprečje [interval]	4,3 [2,7 - 6]	
število CD4 celic (celic/mm <sup>3</sup> ), mediana [interval]	481 [0 – 2361]	
odstotek CD4 celic, mediana [interval]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-1 RNA > 100.000 kopij/ml	8 %	
CDC HIV kategorija B ali C	59 %	
<b>predhodna uporaba protiretrovirusnih zdravil po razredih</b>		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
<b>odziv</b>	<b>24. teden</b>	<b>48. teden</b>
dosežen $\geq 1 \log_{10}$ padec HIV RNA od izhodišča ali < 400 kopij/ml	72 %	79 %
dosežena HIV RNA < 50 kopij/ml	54 %	57 %
povprečno povečanje števila CD4 celic (%) od izhodišča	119 celic/mm <sup>3</sup> (3,8 %)	156 celic/mm <sup>3</sup> (4,6 %)

##### *Dojenčki in malčki, stari od 4 tedne do manj kot 2 leti*

Študija IMPAACT P1066 je vključevala tudi z virusom HIV okužene dojenčke in malčke, stare od 4 tedne do manj kot 2 leti, ki so se predhodno že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, in sicer preventivno za preprečevanje prenosa okužbe z matere na otroka (PMTCT) in/ali s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Raltegravir so prejeli v obliki zrnca za peroralno suspenzijo ne glede na hrano, v kombinaciji z optimiziranim osnovnim režimom, ki je pri dveh tretjinah bolnikov vključeval lopinavir in ritonavir.

#### Preglednica 5

##### Izhodiščne značilnosti in rezultati učinkovitosti v 24. in 48. tednu v študiji IMPAACT P1066 (od 4 tedne do manj kot 2 leti starosti)

parameter	n = 26	
<b>demografski podatki</b>		
starost (tedni), mediana [interval]	28 [4 - 100]	
moški spol	65 %	
rasa		
kavkazijska	8 %	
črna	85 %	
<b>izhodiščne značilnosti</b>		
HIV-1 RNA v plazmi ( $\log_{10}$ kopij/ml), povprečje [interval]	5,7 [3,1 - 7]	
število CD4 celic (celic/mm <sup>3</sup> ), mediana [interval]	1.400 [131 - 3.648]	
odstotek CD4 celic, mediana [interval]	18,6 % [3,3 – 39,3]	
HIV-1 RNA > 100.000 kopij/ml	69 %	
CDC HIV kategorija B ali C	23 %	

parameter	n = 26	
<b>predhodna uporaba protiretrovirusnih zdravil po razredih</b>		
NNRTI	73 %	
NRTI	46 %	
PI	19 %	
<b>odziv</b>	<b>24. teden</b>	<b>48. teden</b>
dosežen $\geq 1 \log_{10}$ padec HIV RNA od izhodišča ali < 400 kopij/ml	91 %	85 %
dosežena HIV RNA < 50 kopij/ml	43 %	53 %
povprečno povečanje števila CD4 celic (%) od izhodišča	500 celic/mm <sup>3</sup> (7,5 %)	492 celic/mm <sup>3</sup> (7,8 %)
<b>virološki neuspeh</b>	<b>24. teden</b>	<b>48. teden</b>
brez odziva	0	0
ponovitev	0	4
število z določenim genotipom *	0	2

\*En bolnik je imel mutacijo na mestu 155.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Pri zdravih prostovoljcih je bila absorpcija raltegravirja po enkratnem peroralnem odmerku na tešče hitra,  $t_{max}$  je bil dosežen približno 3 ure po zaužitju odmerka. Pri odmerkih v razponu od 100 mg do 1.600 mg se vrednosti AUC in  $C_{max}$  raltegravirja povečujejo sorazmerno z odmerkom. Pri odmerkih v razponu od 100 do 800 mg se vrednost  $C_{12 \text{ ur}}$  raltegravirja povečuje sorazmerno z odmerkom, pri odmerkih v razponu od 100 mg do 1.600 mg pa nekoliko manj kot sorazmerno z odmerkom. Pri bolnikih sorazmernost z odmerkom niso dokazali.

Pri odmerjanju dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja hitro doseženo, približno v prvih 2 dneh po začetku zdravljenja. Akumulacija AUC in  $C_{max}$  je majhna ali je ni. Opazili so rahlo akumulacijo  $C_{12 \text{ ur}}$ . Absolutna biološka uporabnost raltegravirja ni bila določena.

Raltegravir se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez. V ključnih študijah varnosti in učinkovitosti so z virusom HIV okuženi bolniki raltegravir jemali ne glede na obrok hrane. Pri ponavljajočih se odmerkih raltegravirja, ki so jih bolniki jemali po obroku z zmerno vsebnostjo maščob, se vrednost AUC raltegravirja ni klinično pomembno spremenila. V primerjavi z jemanjem zdravila na tešče je bila večja za 13 %. Pri jemanju raltegravirja po obroku z zmerno vsebnostjo maščob je bila vrednost  $C_{12 \text{ ur}}$  raltegravirja večja za 66 %, vrednost  $C_{max}$  pa za 5 % kot pri jemanju na tešče. Pri jemanju raltegravirja po obroku z veliko vsebnostjo maščob sta bili vrednosti AUC in  $C_{max}$  raltegravirja večji za približno 2-krat, vrednost  $C_{12 \text{ ur}}$  pa za 4,1-krat. Pri jemanju raltegravirja po obroku z majhno vsebnostjo maščob se je vrednost AUC zmanjšala za 46 %, vrednost  $C_{max}$  pa za 52 %. Vrednost  $C_{12 \text{ ur}}$  se ni bistveno spremenila. Kaže, da se variabilnost farmakokinetičnih lastnosti v prisotnosti hrane v primerjavi s stanjem na tešče poveča.

Na splošno je bila opažena znatna variabilnost farmakokinetičnih lastnosti raltegravirja. V študijah BENCHMRK 1 in 2 je bil koeficient variacije (CV) variabilnosti vrednosti  $C_{12 \text{ ur}}$  med osebami = 212 %, pri posamezni osebi pa = 122 %. Razlogi za variabilnost so med drugim lahko tudi razlike pri sočasnem jemanju s hrano in sočasnem zdravljenju z drugimi zdravili.

### Porazdelitev

Pri koncentracijah od 2 do 10  $\mu\text{M}$  je vezava raltegravirja na plazemske proteine približno 83 %. Pri podganah raltegravir z lahkoto prehaja preko placente, vendar pa v možgane ne prehaja v pomembnejšem obsegu.

V dveh študijah pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki so prejeli raltegravir 400 mg dvakrat na dan, so raltegravir hitro zaznali v cerebrospinalni tekočini. V prvi študiji (n = 18) je mediana koncentracija v cerebrospinalni tekočini znašala 5,8 % (v intervalu od 1 do 53,5 %) odgovarjajoče koncentracije v plazmi. V drugi študiji (n = 16) je mediana koncentracija v cerebrospinalni tekočini znašala 3 % (v intervalu od 1 do 61 %) odgovarjajoče koncentracije v plazmi. Ti mediani deleži so približno 3- do 6-krat nižji kot prosta frakcija raltegravirja v plazmi.

### Biotransformacija in izločanje

Navidezni razpolovni čas raltegravirja je približno 9 ur s krajšim razpolovnim časom  $\alpha$ -faze (~1 ura), ki predstavlja velik del AUC. Po peroralni uporabi z radioaktivnim izotopom označenega raltegravirja se je približno 51 % odmerka izločilo z blatom, približno 32 % odmerka pa z urinom. V blatu je bil prisoten le raltegravir, ki je v največji meri verjetno nastal pri hidrolizi raltegravirjevega glukuronida in se izločil z žolčem, kar so opazili v predkliničnih raziskavah. V urinu so odkrili dve komponenti: raltegravir in raltegravirjev glukuronid, in sicer je raltegravir predstavljal približno 9 % odmerka, raltegravirjev glukuronid pa 23 % odmerka. Glavna snov v obtoku je bil raltegravir, na katerega je odpadlo približno 70 % skupne radioaktivnosti, preostala radioaktivnost v plazmi je bila posledica raltegravirjevega glukuronida. Študije z uporabo za izooblike selektivnih kemičnih zaviralcev in s cDNA- izraženih UDP-glukuronoziltransferaz (UGT) kažejo, da je UGT1A1 glavni encim, odgovoren za tvorbo raltegravirjevega glukuronida. Ti podatki kažejo, da glukuronidacija z UGT1A1 pri človeku predstavlja glavni mehanizem očistka raltegravirja.

#### *Polimorfizem UGT1A1*

Primerjava med 30 osebami z genotipom \*28/\*28 in 27 osebami z divjim genotipom je pokazala, da je bilo geometrijsko srednje razmerje (90-odstotni IZ) vrednosti AUC 1,41 (0,96; 2,09), geometrijsko srednje razmerje vrednosti  $C_{12\text{ur}}$  pa 1,91 (1,43; 2,55). Pri osebah z zmanjšano aktivnostjo UGT1A1 zaradi genetskega polimorfizma odmerka ni treba prilagajati.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Pediatrična populacija*

Na podlagi primerjalne študije farmacevtskih oblik pri zdravih odraslih prostovoljcih imajo žvečljive tablete in zrnca za peroralno suspenzijo višjo peroralno biološko razpoložljivost kot 400 mg tablete. V tej študiji je jemanje žvečljivih tablet z obrokom z veliko maščobami vodilo do povprečno 6 % znižanja AUC, 62 % znižanja  $C_{\text{max}}$  in 188 % zvišanja  $C_{12\text{ur}}$  v primerjavi z jemanjem na tešče. Jemanje žvečljivih tablet z obrokom z veliko maščobami ne vpliva na farmakokinetiko raltegravirja do klinično pomembne stopnje, zato se lahko žvečljive tablete jemlje ne glede na hrano. Vpliva hrane na zrnca za peroralno suspenzijo niso raziskovali.

Preglednica 6 prikazuje farmakokinetične parametre za 400 mg tablete, žvečljive tablete in zrnca za peroralno suspenzijo glede na telesno maso.

## Preglednica 6

Farmakokinetični parametri raltegravirja v študiji IMPAACT P1066 po aplikaciji odmerkov, navedenih v poglavju 4.2 (brez novorojenčkov)

telesna masa	farmacevtska oblika	odmerek	N*	geometrijska sredina (% KV†) AUC <sub>0-12ur</sub> (µM•ur)	geometrijska sredina (% KV†) C <sub>12ur</sub> (nM)
≥ 25 kg	filmsko obložena tableta	400 mg dvakrat na dan	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	žvečljiva tableta	Odmerjanje glede na telesno maso. Glejte preglednico za odmerjanje žvečljivih tablet.	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 do manj kot 25 kg	žvečljiva tableta	Odmerjanje glede na telesno maso. Glejte preglednico za odmerjanje žvečljivih tablet.	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 do manj kot 20 kg	peroralna suspenzija	Odmerjanje glede na telesno maso. Glejte preglednico za odmerjanje zrnca za peroralno suspenzijo.	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

\*Število bolnikov z rezultati obsežne farmakokinetike pri jemanju končnega priporočenega odmerka.  
†Geometrijski koeficient variacije.

### Starejše osebe

Pri zdravih osebah in bolnikih z okužbo s HIV-1, v preiskovanih starostnih skupinah (od 19 do 84 let, z manjšim številom posameznikov, starejših od 65 let), starost ni imela klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko raltegravirja.

### Spol, rasa in indeks telesne mase (ITM)

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki zaradi spola, rase ali indeksa telesne mase (ITM) pri odraslih ni bilo.

### Okvara ledvic

Ledvični očistek nespremenjene učinkovine je manj pomembna pot izločanja. Pri odraslih bolnikih s hudo ledvično insuficienco se farmakokinetika klinično ni pomembneje razlikovala od farmakokinetike pri zdravih osebah (glejte poglavje 4.2). Ker obseg izločanja raltegravirja pri dializi ni znan, se je treba jemanju zdravila pred dializo izogibati.

### Okvara jeter

Raltegravir se v glavnem izloča z glukuronidacijo, ki poteka v jetrih. Med odraslimi bolniki z zmerno jetrno insuficienco in zdravimi osebami ni bilo nobenih klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki. Vpliva hude jetrne insuficience na farmakokinetiko raltegravirja niso raziskovali (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične toksikološke študije, vključno z običajnimi študijami farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, škodljivega vpliva na razvoj in juvenilnimi študijami so bile z raltegravirjem izvedene na miših, podganah, psih in kuncih. Učinki pri izpostavljenosti, ki je bila dovolj večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## Mutagenost

Pri *in vitro* testih mutageneze na mikrokih (Amesov test), *in vitro* testih alkalne elucije za ugotavljanje poškodb DNA in študijah kromosomskih aberacij *in vitro* ter *in vivo* niso odkrili znakov mutagenosti ali genotoksičnosti.

## Karcinogenost

Študija karcinogenosti raltegravirja pri miših ni pokazala nobenega karcinogenega potenciala. Pri največjih odmerkih, za mišje samice 400 mg/kg/dan in za mišje samce 250 mg/kg/dan, je bila sistemska izpostavitve podobna kot pri kliničnem odmerku 400 mg dvakrat na dan. Pri podganah so tumorje nosu/nazofarinksa (skvamoznocelični karcinom) odkrili pri samicah, ki so dobivale odmerke 300 in 600 mg/kg/dan in pri samcih, ki so dobivali odmerke 300 mg/kg/dan. Te neoplazme so lahko posledica lokalnega odlaganja in/ali aspiracije v mukozo nosu/nazofarinksa med peroralnim dajanjem zdravila po cevki za hranjenje in posledičnega kroničnega draženja in vnetja. Verjetno je to za predvideno klinično uporabo le malo pomembno. Pri odmerkih, kjer ni opaziti neželenih učinkov (NOAEL), je bila sistemska izpostavljenost podobna kot pri kliničnem odmerku 400 mg dvakrat na dan. V standardnih študijah genotoksičnosti raltegravir ni bil mutagen in klastogen.

## Škodljivi vplivi na razvoj

Pri študijah škodljivih vplivov na razvoj pri podganah in kuncih niso opazili teratogenih učinkov raltegravirja. Pri podganjih zarodkih, pri katerih je bila glede na  $AUC_{0-24 \text{ ur}}$  izpostavljenost raltegravirju približno 4,4-krat večja, kot je izpostavljenost pri človeku med uporabo priporočenega odmerka za človeka (RHD – *recommended human dose*), so opazili nekoliko večjo pojavnost prekomernega števila reber, spremembo v normalnem razvojnem procesu. Pri izpostavljenosti, ki je bila 3,4-krat večja, kot je izpostavljenost pri človeku med uporabo RHD, učinkov na razvoj niso opazili. Pri kuncih o podobnih izsledkih niso poročali.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

- mikrokristalna celuloza
- laktoza monohidrat
- brezvodni kalcijev hidrogenfosfat
- hipromeloza 2208
- poloksamer 407
- natrijev stearilfumarat
- magnezijev stearat

#### Filmska obloga

- polivinilalkohol
- titanov dioksid
- polietilenglikol 3350
- smukec
- rdeči železov oksid
- črni železov oksid

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.



### **6.3 Rok uporabnosti**

30 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Shranjujte v tesno zaprti plastenki s sušilnim sredstvom za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno polipropilensko zaporko, z indukcijskim tesnilom in sušilnim sredstvom iz silikagela.

Na voljo sta dve velikosti pakiranja: 1 plastenka s 60 tabletami in multi pakiranje, ki vsebuje 180 (3 plastenke po 60) tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. december 2007  
Datum zadnjega podaljšanja: 14. maj 2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. IME ZDRAVILA

ISENTRESS 600 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena 600 mg tableta vsebuje 5,72 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

rumena, ovalna, 19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm velika tableta, z logotipom podjetja MSD in oznako "242" na eni strani in brez oznak na drugi strani

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ISENTRESS 600 mg filmsko obložene tablete je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1) pri odraslih in pediatričnih bolnikih s telesno maso najmanj 40 kg (glejte poglavja 4.2, 4.4, 5.1 in 5.2).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

#### Odmerjanje

Zdravilo ISENTRESS je treba uporabljati v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

#### *Odrasli in pediatrična populacija*

Za odrasle in pediatrične bolnike (s telesno maso najmanj 40 kg) je priporočeni odmerek 1.200 mg (dve 600 mg tableti) enkrat na dan, za zdravljenje predhodno nezdravljenih bolnikov ali bolnikov z virološko supresijo med začetnim zdravljenjem z zdravilom ISENTRESS 400 mg dvakrat na dan.

Na voljo so tudi dodatne farmacevtske oblike in jakosti:

Zdravilo ISENTRESS je na voljo tudi v obliki 400 mg tablet za uporabo dvakrat na dan pri odraslih ali otrocih in mladostnikih s telesno maso najmanj 25 kg, okuženih s HIV. 400 mg tablet se ne sme uporabljati za dajanje odmerka 1.200 mg enkrat na dan (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za 400 mg tablete).

Zdravilo ISENTRESS je na voljo tudi v obliki žvečljivih tablet in v obliki zrnec za peroralno suspenzijo. Za dodatne informacije glede odmerjanja žvečljivih tablet in zrnec za peroralno suspenzijo glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Varnost in učinkovitost raltegravirja pri nedonošenčkih (manj kot 37 tednov gestacijske starosti) in novorojenčkih z majhno porodno maso (< 2.000 g) nista bili dokazani. Podatkov za to populacijo ni na voljo in priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Največji odmerek žvečljivih tablet je 300 mg dvakrat na dan. Ker imajo farmacevtske oblike različne farmakokinetične profile, se niti žvečljivih tablet niti zrnca za peroralno suspenzijo ne sme zamenjati s 400 mg tabletami ali 600 mg tabletami (glejte poglavje 5.2). Žvečljivih tablet in zrnca za peroralno suspenzijo niso preučevali pri mladostnikih (od 12 do 18 let) ali odraslih, okuženih z virusom HIV.

#### *Starejše osebe*

Podatkov o uporabi raltegravirja pri starejših osebah je malo (glejte poglavje 5.2), zato je treba zdravilo ISENTRESS pri njih uporabljati previdno.

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo boleznijo jeter varnosti in učinkovitosti raltegravirja niso dokazali. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba zdravilo ISENTRESS zato uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Zdravila ISENTRESS 600 mg filmsko obložene tablete se ne sme uporabljati pri otrocih s telesno maso manj kot 40 kg.

#### Način uporabe

##### peroralna uporaba

Zdravilo ISENTRESS 600 mg tablete se lahko jemlje s hrano ali brez v odmerku 1.200 mg enkrat na dan.

Zaradi predvidenih sprememb farmakokinetičnega profila se tablet ne sme žvečiti, drobiti ali lomiti.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Splošno

Bolnikom je treba pojasniti, da trenutni načini protiretrovirusnega zdravljenja okužbe z virusom HIV ne pozdravijo, in da ni bilo dokazano, da bi lahko preprečili prenos virusa HIV na druge s krvjo.

Raltegravir ima relativno majhno genetsko bariero za odpornost. Zato se mora, če je le možno, raltegravir dajati z dvema drugima protiretrovirusnima učinkovinama. Tako se zmanjša možnost za virološki neuspeh ter razvoj odpornosti (glejte poglavje 5.1).

Za zdravljenje predhodno nezdravljenih bolnikov je iz kliničnih študij na voljo malo podatkov glede uporabe raltegravirja v kombinaciji z dvema nukleozidnima zaviralcema reverzne transkriptaze (NRTI) (emtricitabin in tenofoviridizoproksil fumarat).

#### Depresija

Poročali so o depresiji, vključno s samomorilnimi mislimi in obnašanjem, predvsem pri bolnikih, ki so imeli depresijo ali psihiatrično bolezen v anamnezi. Pri bolnikih z depresijo ali psihiatrično boleznijo v anamnezi je potrebna previdnost.

#### Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo boleznijo jeter varnosti in učinkovitosti raltegravirja niso dokazali. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je zato treba raltegravir uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih z že obstoječo okvaro jeter, vključno s kroničnim hepatitisom, so bile nepravilnosti delovanja jeter med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogostejše. Te bolnike je treba spremljati v skladu z običajno prakso. Če se pri takšnih bolnikih pojavijo znaki poslabšanja bolezni jeter, je treba razmisliti o začasni ali trajni prekinitvi zdravljenja.

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali kroničnim hepatitisom C, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja večje tveganje za pojav resnih in potencialno smrtnih neželenih učinkov na jetra.

### Osteonekroza

Čeprav so vzroki za osteonekrozo različni (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo in višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali še posebej pri bolnikih z napredovalo okužbo z boleznijo HIV in/ali pri dolgotrajnem kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju. Bolnikom je treba pojasniti, da morajo v primeru pojava bolečine v sklepih, okorelosti sklepov ali težav pri gibanju poiskati zdravniško pomoč.

### Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - *combination antiretroviral therapy*) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resno klinično stanje ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne okužbe z mikobakterijami in pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jiroveci* (prej znana kot *Pneumocystis carinii*). Kakršne koli simptome vnetja je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

### Atazanavir

Sočasna uporaba 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan z atazanavirjem je povzročila povečanje koncentracije raltegravirja v plazmi, zato sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

### Tipranavir/ritonavir

Sočasna uporaba 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan s tipranavirjem/ritonavirjem lahko povzroči zmanjšanje najmanjše koncentracije raltegravirja v plazmi, zato sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

### Antacidi

Sočasna uporaba 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan z antacidi, ki vsebujejo kalcijev karbonat ali aluminij/magnezij, je povzročila zmanjšanje koncentracije raltegravirja v plazmi, zato sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

### Močni induktorji encimov, ki presnavljajo zdravila

Močnih induktorjev encimov, ki presnavljajo zdravila, (npr. rifampicin) skupaj s 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan niso raziskali, vendar bi lahko povzročili zmanjšanje najnižje koncentracije raltegravirja v plazmi, zato sočasna uporaba s 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan ni priporočljiva.

## Miopatija in rabdomioliza

Poročali so o pojavu miopatije in rabdomiolize. Pri bolnikih, ki so že kdaj imeli miopatijo ali rabdomiolizo, in bolnikih, ki imajo kateri koli predispozicijski dejavnik, vključno z zdravljenjem z drugimi zdravili, ki so povezana z njima, je treba zdravilo uporabljati previdno (glejte poglavje 4.8).

## Hude kožne in preobčutljivostne reakcije

Poročali so o hudih, potencialno življenjsko nevarnih kožnih reakcijah in kožnih reakcijah s smrtnim izidom pri bolnikih, ki so jemali raltegravir, v večini primerov skupaj z drugimi zdravili, povezanimi s takšnimi reakcijami. To vključuje primere Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize. Poročali so tudi o preobčutljivostnih reakcijah, za katere so bili značilni izpuščaji, sistemski znaki in včasih moteno delovanje organov, vključno z odpovedjo jeter. Če se pojavijo znaki ali simptomi hudih kožnih reakcij ali preobčutljivostnih reakcij (npr. hud izpuščaj ali izpuščaj, ki ga spremlja zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepih, mehurji, spremembe v ustih, konjunktivitis, edem obraza, hepatitis, eozinofilija, angioedem, lahko pa tudi drugi), takoj prenehajte zdravljenje z raltegravirjem in drugimi zdravili, ki bi tudi lahko bila vzrok za to. Spremljati je treba klinično stanje (vključno z jetrnimi aminotransferazami) in uvesti ustrezno zdravljenje. Odlaganje s prenehanjem uporabe raltegravirja ali drugih zadevnih zdravil po pojavu hudega izpuščaja lahko povzroči življenjsko nevarne reakcije.

## Izpuščaj

Izpuščaj se je pogosteje pojavil pri že zdravljenih bolnikih, ki so prejeli raltegravir in darunavir, kot pri bolnikih, ki so prejeli raltegravir brez darunavirja ali darunavir brez raltegravirja (glejte poglavje 4.8).

## Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

*In vitro* je raltegravir šibek zaviralec prenašalcev organskih anionov (OAT - *organic anion transporter*) OAT1 (IC<sub>50</sub> je 109 μM) in OAT3 (IC<sub>50</sub> je 18.8 μM). Pri sočasni uporabi raltegravirja 1.200 mg enkrat na dan z občutljivimi substrati OAT1 in/ali OAT3 je potrebna previdnost.

*In vitro* študije kažejo, da raltegravir ni substrat za encime citokroma P450 (CYP), ne zavira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A, ne zavira UDP glukuronoziltransferaz (UGT) 1A1 in 2B7, ne inducira CYP3A4 in ni zaviralec P-glikoproteina (P-gp), proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP - *breast cancer resistance protein*), polipeptidov za prenos organskih anionov (OATP - *organic anion-transporting polypeptides*) OATP1B1, OATP1B3, prenašalcev organskih kationov (OCT - *organic cation transporters*) OCT1 in OCT2 ali proteinov za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE - *multidrug and toxin extrusion proteins*) MATE1 in MATE2-K. Na osnovi teh podatkov se ne pričakuje, da bi raltegravir vplival na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati za te encime ali prenašalce.

Na osnovi *in vitro* ter *in vivo* študij se raltegravir v glavnem izloča s presnavljanjem z glukuronidacijo z UGT1A1.

Farmakokinetika raltegravirja se znatno razlikuje tako med različnimi bolniki kot pri posameznem bolniku.

## Vpliv raltegravirja na farmakokinetiko drugih zdravil

V študijah medsebojnega delovanja, pri uporabi 400 mg raltegravirja dvakrat na dan, raltegravir ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko etravirina, maraviroka, tenofoviridizoproksil fumarata, hormonskih kontraceptivov, metadona, midazolama ali boceprevirja. Te izsledke je mogoče prenesti na 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan in zato odmerka teh učinkovin ni treba prilagoditi.

V nekaterih študijah je sočasna uporaba 400 mg tablet raltegravirja dvakrat na dan skupaj z darunavirjem povzročila zmerno, a klinično nepomembno, zmanjšanje koncentracije darunavirja v plazmi. Glede na velikost učinka, opaženega pri uporabi 400 mg tablet raltegravirja dvakrat na dan, je mogoče pričakovati, da vpliv 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan na koncentracijo darunavirja v plazmi verjetno ni klinično pomemben.

## Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko raltegravirja

### *Induktorji encimov, ki presnavljajo zdravila*

Vpliv zdravil, ki so močni induktorji UGT1A1, kot je npr. rifampicin, na odmerek 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan, ni znan, vendar je glede na zmanjšanje najmanjše koncentracije raltegravirja pri odmerku 400 mg dvakrat na dan verjetno, da sočasna uporaba zmanjša najmanjšo koncentracijo raltegravirja in zato sočasna uporaba s 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan ni priporočljiva. Vpliv drugih močnih induktorjev encimov, ki presnavljajo zdravila, npr. fenitoina in fenobarbitala, na UGT1A1 ni znan, zato sočasna uporaba s 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan ni priporočljiva. V študijah medsebojnega delovanja efavirenz ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan, zato je skupaj s priporočenim odmerkom raltegravirja mogoče uporabljati druge, manj močne induktorje (npr. efavirenz, nevirapin, rifabutin, glukokortikoide, šentjanževko, pioglitazon).

### *Zaviralci UGT1A1*

Sočasna uporaba atazanavirja s 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan je značilno povečala koncentracijo raltegravirja v plazmi, zato sočasna uporaba 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan in atazanavirja ni priporočljiva.

### *Antacidi*

Sočasna uporaba 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan z antacidi, ki vsebujejo aluminij/magnezij ali kalcijev karbonat, verjetno klinično pomembno zmanjša najmanjšo koncentracijo raltegravirja v plazmi. Na osnovi teh ugotovitev sočasna uporaba antacidov, ki vsebujejo aluminij/magnezij ali kalcijev karbonat, in 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan ni priporočljiva.

### *Zdravila, ki zvišajo pH v želodcu*

Populacijska farmakokinetična analiza v študiji ONCEMRK (protokol 292) je pokazala, da sočasna uporaba 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan z zaviralci protonske črpalke ali antagonistami histaminskih receptorjev H<sub>2</sub> ne povzroči statistično značilnih sprememb v farmakokinetiki raltegravirja. Rezultati učinkovitosti in varnosti so bili v prisotnosti in odsotnosti teh učinkovin, ki spreminjajo pH v želodcu, primerljivi. Na osnovi teh podatkov se zaviralci protonske črpalke in antagonistami histaminskih receptorjev H<sub>2</sub> lahko uporabljajo sočasno s 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan.

### *Dodatni razmisleki*

Študij za ovrednotenje medsebojnega delovanja ritonavirja, tipranavirja/ritonavirja, boceprevirja ali etravirina in 1.200 mg (2 x 600 mg) raltegravirja enkrat na dan niso izvedli. Velikost spremembe izpostavljenosti raltegravirju (uporabljenem kot 400 mg raltegravirja dvakrat na dan) z ritonavirjem, boceprevirjem ali etravirinom je bila majhna, vpliv tipranavirja/ritonavirja pa je bil večji (razmerje geometričnih sredin  $C_{trough} = 0,45$ , razmerje geometričnih sredin  $AUC = 0,76$ ). Sočasna uporaba 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan in tipranavirja/ritonavirja ni priporočljiva.

Predhodne študije s 400 mg raltegravirja dvakrat na dan so pokazale, da sočasna uporaba tenofoviridizoproksil fumarata (sestavina kombinacije emtricitabin/tenofoviridizoproksil fumarat)

poveča izpostavljenost raltegravirju. Ugotovljeno je bilo, da kombinacija emtricitabin/tenofoviridizoproksil fumarat poveča biološko uporabnost 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan za 12 %, vendar njen vpliv ni klinično pomemben. Zato je sočasna uporaba kombinacije emtricitabin/tenofoviridizoproksil fumarat in 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan dovoljena.

Vse študije medsebojnega delovanja so bile izvedene pri odraslih. Obsežne študije medsebojnega delovanja zdravil so bile izvedene s 400 mg raltegravirja dvakrat na dan, s 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan pa je bilo izvedenih malo takšnih študij.

Preglednica 1 prikazuje vse podatke študij medsebojnega delovanja, ki so na voljo, in priporočila glede sočasne uporabe.

**Preglednica 1**  
**Podatki o farmakokinetičnih interakcijah**

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija (mehanizem, če je znan)	Priporočila za sočasno uporabo
<b>PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA</b>		
<i>Zaviralci proteaz (PI)</i>		
<b>atazanavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↑ 77 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 24 %  (zaviranje UGT1A1)	Odmerka raltegravirja (400 mg dvakrat na dan) ni treba prilagajati.
<b>atazanavir</b> (raltegravir 1.200 mg enkratni odmerek)	raltegravir AUC ↑ 67 % raltegravir C <sub>24ur</sub> ↑ 26 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 16 %  (zaviranje UGT1A1)	Sočasna uporaba raltegravirja (1.200 mg enkrat na dan) ni priporočljiva.
<b>tipranavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 55 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (indukcija UGT1A1)	Odmerka raltegravirja (400 mg dvakrat na dan) ni treba prilagajati.
	ekstrapolirano iz študije 400 mg dvakrat na dan	Sočasna uporaba raltegravirja (1.200 mg enkrat na dan) ni priporočljiva.
<i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</i>		
<b>efavirenz</b> (raltegravir 400 mg enkratni odmerek)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 21 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (indukcija UGT1A1)	Odmerka raltegravirja (400 mg dvakrat na dan in 1.200 mg enkrat na dan) ni treba prilagajati.
<b>efavirenz</b> (raltegravir 1.200 mg enkratni odmerek)	raltegravir AUC ↓ 14 % raltegravir C <sub>24ur</sub> ↓ 6 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 9 %  (indukcija UGT1A1)	

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija (mehanizem, če je znan)	Priporočila za sočasno uporabo
<b>etravirin</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 34 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (indukcija UGT1A1)  etravirin AUC ↑ 10 % etravirin C <sub>12ur</sub> ↑ 17 % etravirin C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Odmerka raltegravirja (400 mg dvakrat na dan in 1.200 mg enkrat na dan) ali etravirina ni treba prilagajati.
<i>Nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze</i>		
<b>tenofovir dizoproksil fumarat</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↑ 49 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↑ 3 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (mehanizem interakcije ni znan)  tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C <sub>24ur</sub> ↓ 13 % tenofovir C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Odmerka raltegravirja (400 mg dvakrat na dan in 1.200 mg enkrat na dan) ali tenofovir dizoproksil fumarata ni treba prilagajati.
<b>emtricitabin in tenofovir dizoproksil fumarat</b> (raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) enkrat na dan)	Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da je vpliv emtricitabina/tenofovir dizoproksil fumarata na farmakokinetiko raltegravirja minimalen (12 % zvišanje relativne biološke uporabnosti); ta vpliv ni statistično značilen in tudi ne klinično pomemben.  (mehanizem interakcije ni znan)	
<i>Inhibitorji CCR5</i>		
<b>maravirok</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 28 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 33 %  (mehanizem interakcije ni znan)  maravirok AUC ↓ 14 % maravirok C <sub>12ur</sub> ↓ 10 % maravirok C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Odmerka raltegravirja (400 mg dvakrat na dan in 1.200 mg enkrat na dan) ali maraviroka ni treba prilagajati.
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HCV</b>		
<i>Zaviralci NS3/4A proteaz (PI)</i>		
<b>boceprevir</b> (raltegravir 400 mg enkratni odmerek)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 25 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (mehanizem interakcije ni znan)	Odmerka raltegravirja (400 mg dvakrat na dan in 1.200 mg enkrat na dan) ali boceprevirja ni treba prilagajati.



Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija (mehanizem, če je znan)	Priporočila za sočasno uporabo
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB</b>		
<i>Učinkovine za zdravljenje okužb z mikobakterijami</i>		
<b>rifampicin</b> (raltegravir 400 mg enkratni odmerek)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 61 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (indukcija UGT1A1)	Rifampicin zmanjša plazemske koncentracije raltegravirja. Če je sočasna uporaba rifampicina nujna, je treba razmisliti o podvojitvi odmerka raltegravirja (400 mg dvakrat na dan).
	ekstrapolirano iz študije 400 mg dvakrat na dan	Sočasna uporaba raltegravirja (1.200 mg enkrat na dan) ni priporočljiva.
<b>SEDATIVI</b>		
<b>midazolam</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Odmerka raltegravirja (400 mg dvakrat na dan in 1.200 mg enkrat na dan) ali midazolama ni treba prilagajati.  Ti rezultati kažejo, da raltegravir ne inducira in ne zavira CYP3A4. Vpliva raltegravirja na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati za CYP3A4, se tako ne pričakuje.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija (mehanizem, če je znan)	Priporočila za sočasno uporabo
<b>ANTACIDI S KOVINSKIMI KATIONI</b>		
<b>antacid z magnezijevim in aluminijevim hidroksidom</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 63 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 44 %  <u>2 uri pred raltegravirjem</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 56 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 51 %  <u>2 uri po raltegravirju</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 57 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 24 %  <u>6 ur pred raltegravirjem</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 50 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  <u>6 ur po raltegravirju</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 49 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  (kelacija kovinskih kationov)	Antacidi z aluminijem in magnezijem zmanjšajo plazemske koncentracije raltegravirja. Sočasna uporaba raltegravirja (400 mg dvakrat na dan in 1.200 mg enkrat na dan) z antacidi, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij, ni priporočljiva.
<b>antacid z magnezijevim in aluminijevim hidroksidom</b> (raltegravir 1.200 mg enkratni odmerek)	<u>12 ur po raltegravirju</u> raltegravir AUC ↓ 14 % raltegravir C <sub>24 ur</sub> ↓ 58% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 14 %  (kelacija kovinskih kationov)	
<b>antacid s kalcijevim karbonatom</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 32 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 52 %  (kelacija kovinskih kationov)	Odmerka raltegravirja (400 mg dvakrat na dan) ni treba prilagajati.
<b>antacid s kalcijevim karbonatom</b> (raltegravir 1.200 mg enkratni odmerek)	raltegravir AUC ↓ 72 % raltegravir C <sub>24 ur</sub> ↓ 48% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 74 %  <u>12 ur po raltegravirju</u> raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C <sub>24 ur</sub> ↓ 57% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 2 %  (kelacija kovinskih kationov)	Sočasna uporaba raltegravirja (1.200 mg enkrat na dan) ni priporočljiva.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija (mehanizem, če je znan)	Priporočila za sočasno uporabo
<b>Drugi KOVINSKI KATIONI</b>		
<b>železove soli</b>	Pričakovano: raltegravir AUC ↓  (kelacija kovinskih kationov)	Pričakovati je, da sočasno dajanje železovih soli zmanjša plazemske koncentracije raltegravirja; omejitev tega učinka se lahko omogoči tako, da med jemanjem železovih soli in uporabo raltegravirja mineta vsaj dve uri.
<b>ANTAGONISTI HISTAMINSKIH RECEPTORJEV H2 IN ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE</b>		
<b>omeprazol</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↑ 24 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 51 %  (povečana topnost)	Odmerka raltegravirja (400 mg dvakrat na dan in 1.200 mg enkrat na dan) ni treba prilagajati.
<b>famotidin</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↑ 6 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 60 %  (povečana topnost)	
<b>učinkovine, ki spreminjajo pH v želodcu:</b> zaviralci protonske črpalke (npr. omeprazol), antagonisti histaminskih receptorjev H2 (npr. famotidin, ranitidin, cimetidin)  (raltegravir 1.200 mg)	Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da učinkovine, ki spreminjajo pH v želodcu, minimalno vplivajo na farmakokinetiko raltegravirja (8,8 % zmanjšanje relativne biološke uporabnosti); ta vpliv ni statistično značilen in tudi ne klinično pomemben.  (večja topnost zdravila)	
<b>HORMONSKI KONTRACEPTIVI</b>		
<b>etinilestradiol norelgestromin</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	etinilestradiol AUC ↓ 2 % etinilestradiol C <sub>max</sub> ↑ 6 % norelgestromin AUC ↑ 14 % norelgestromin C <sub>max</sub> ↑ 29 %	Odmerka raltegravirja (400 mg dvakrat na dan in 1.200 mg enkrat na dan) ali hormonskih kontraceptivov (estrogenskih in/ali progesteronskih) ni treba prilagajati.
<b>OPIOIDNI ANALGETIKI</b>		
<b>metadon</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	metadon AUC ↔ metadon C <sub>max</sub> ↔	Odmerka raltegravirja (400 mg dvakrat na dan in 1.200 mg enkrat na dan) ali metadona ni treba prilagajati.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Ni podatkov o uporabi raltegravirja 1.200 mg enkrat na dan pri nosečnicah. Večje število podatkov o uporabi raltegravirja 400 mg dvakrat na dan v prvem trimesečju pri nosečnicah (več kot

1.000 predvidenih izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na njegovo malformacijsko toksičnost. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Manjše število podatkov o uporabi raltegravirja 400 mg dvakrat na dan v drugem in/ali tretjem trimesečju pri nosečnicah (med 300 in 1.000 predvidenih izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na povečano tveganje za njegovo fetoneonatalno toksičnost.

Uporaba raltegravirja 1.200 mg med nosečnostjo ni priporočljiva.

*Register nosečnic, ki so se med nosečnostjo zdravile s protiretrovirusnimi zdravili*

Za spremljanje izidov nosečnosti (izidov za mater in plod) pri bolnicah, ki so med nosečnostjo namenoma jemale raltegravir, je bil vzpostavljen register nosečnic, ki so se med nosečnostjo zdravile s protiretrovirusnimi zdravili. Zdravnike prosimo, da takšne bolnice zabeležijo v ta register.

Pri odločanju o uporabi protiretrovirusnih zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri nosečnicah in s tem o zmanjševanju tveganja za prenos virusa HIV na novorojenca je za opredelitev varnosti za plod praviloma treba upoštevati podatke iz študij na živalih kot tudi klinične izkušnje pri nosečnicah.

### Dojenje

Raltegravir/presnovki se v materino mleko izločajo v tolikšnem obsegu, da je možen učinek na dojene novorojence/otroke. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje raltegravirja/presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

### Plodnost

Vpliva na plodnost pri samcih in samicah podgan pri odmerkih do 600 mg/kg/dan, ki so povzročili 3-krat višjo izpostavljenost kot pri priporočenem odmerku za človeka, niso opazili.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z režimom, ki je vseboval raltegravir, so poročali o pojavu omotice. Omotica lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

V randomiziranih kliničnih preskušanjih so raltegravir 400 mg dvakrat na dan dajali v kombinaciji s fiksnimi ali optimiziranimi osnovnimi režimi zdravljenja predhodno nezdravljenim (n = 547) in predhodno zdravljenim (n = 462) odraslim do 96 tednov. Nadaljnjih 531 predhodno nezdravljenih odraslih je prejelo raltegravir 1.200 mg enkrat na dan z emtricitabinom in tenofovirdizoproksil fumaratom do 96 tednov. Glejte poglavje 5.1.

Neželeni učinki med zdravljenjem, o katerih so najpogosteje poročali, so bili glavobol, navzea in bolečine v trebuhu. Resna neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali, sta bila sindrom imunske obnove in izpuščaj. V kliničnih preskušanjih so bile stopnje prekinitve zdravljenja z raltegravirjem zaradi neželenih učinkov 5 % ali manj.

Resen neželeni učinek, o katerem so občasno poročali v obdobju trženja 400 mg odmerka raltegravirja dvakrat na dan, je bila rabdomioliza.

## Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Spodaj so po organskih sistemih naštetih neželeni učinki, ki so bili po oceni raziskovalcev vzročno povezani z raltegravirjem (samim ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili), kot tudi neželeni učinki poročani v obdobju trženja zdravila. Pogostnost je navedena kot pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki raltegravir (sam ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili)</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	genitalni herpes, folikulitis, gastroenteritis, herpes simpleks, okužba s herpes virusom, herpes zoster, gripa, absces bezgavk, molluscum contagiosum, nazofaringitis, okužba zgornjih dihalnih poti
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	občasni	kožni papilom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	anemija, anemija zaradi pomanjkanja železa, bolečina v bezgavkah, limfadenopatija, nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	občasni	sindrom imunske obnove, preobčutljivost na zdravilo, preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšanje apetita
	občasni	kaheksija, sladkorna bolezen, dislipidemija, hiperholesterolemija, hiperglikemija, hiperlipidemija, hiperfagija, povečan apetit, polidipsija, motnja prerazporeditve telesnega maščevja
Psihiatrične motnje	pogosti	nenormalne sanje, nespečnost, nočne more, nenormalno obnašanje, depresija
	občasni	duševne motnje, poskus samomora, anksioznost, stanje zmedenosti, depresivno razpoloženje, huda oblika depresije, nespečnost srednje faze, sprememba razpoloženja, panični napad, motnje spanja, samomorilne misli, samomorilno vedenje (predvsem pri bolnikih, ki so v preteklosti že kdaj imeli psihiatrične motnje)
Bolezni živčevja	pogosti	omotica, glavobol, psihomotorična hiperaktivnost
	občasni	amnezija, sindrom karpalnega kanala, kognitivne motnje, motnje pozornosti, posturalna omotica, motnje okušanja, hipersomnija, hipestezija, letargija, motnje spomina, migrena, periferna nevropatija, parestezija, zaspanost, tenzijski glavobol, tremor, slaba kakovost spanca
Očesne bolezni	občasni	motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	vrtočlavlava
	občasni	tinitus
Srčne bolezni	občasni	palpitacije, sinusna bradikardija, ventrikularne ekstrasistole
Žilne bolezni	občasni	naval vročine, hipertenzija

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki raltegravir (sam ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili)</b>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	disfonija, epistaksa, kongestija nosu
Bolezni prebavil	pogosti  občasni	napihnjenost trebuha, bolečine v trebuhu, driska, flatulenca, navzea, bruhanje, dispepsija  gastritis, nelagodje v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, občutljivost v trebuhu, anorektalno nelagodje, zaprtje, suha usta, nelagodje v epigastriju, erozivni duodenitis, spahovanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, gingivitis, glositis, odinofagija, akutni pankreatitis, peptični ulkus, krvavitev iz danke
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	hepatitis, jetrna steatoza, alkoholni hepatitis, odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja	pogosti  občasni	izpuščaj  akne, alopecija, akneiformen dermatitis, suha koža, eritem, upadlost obraza, hiperhidroza, lipoatrofija, pridobljena lipodistrofija, lipohipertrofija, nočno znojenje, prurigo, pruritus, generaliziran pruritus, makularen izpuščaj, makulo-papulozen izpuščaj, pruritičen izpuščaj, poškodbe kože, urtikarija, kseroderma, Stevens-Johnsonov sindrom, izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (DRESS – <i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> )
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	artralgija, artritis, bolečine v hrbtu, bolečina v ledvenem predelu, mišično-skeletna bolečina, mialgija, bolečina v vratu, osteopenija, bolečina v okončini, tendinitis, rabdomioliza
Bolezni sečil	občasni	odpoved ledvic, nefritis, nefrolitiaz, nokturija, ledvična cista, okvara ledvic, tubulointersticijski nefritis
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	erektilna disfunkcija, ginekomastija, menopavzalni simptomi

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki raltegravir (sam ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili)</b>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti  občasni	astenija, utrujenost, pireksija  nelagodje v prsih, mrzlica, edem obraza, povečanje maščobnega tkiva, občutek živčnosti, splošno slabo počutje, submandibularna tvorba, periferni edem, bolečina
Preiskave	pogosti  občasni	zvišana alanin-aminotransferaza, atipični limfociti, zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišani trigliceridi v krvi, zvišana lipaza, zvišana pankreatična amilaza v krvi  zmanjšano absolutno število nevtrofilcev, zvišana alkalna fosfataza, znižani albumini v krvi, zvišana amilaza v krvi, zvišan bilirubin v krvi, zvišan holesterol v krvi, zvišan kreatinin v krvi, zvišana glukoza v krvi, zvišana sečnina v krvi, zvišana kreatin fosfokinaza, zvišana glukoza v krvi na tešče, prisotnost glukoze v urinu, zvišani lipoproteini velike gostote (HDL), povišano internacionalno normalizirano razmerje, zvišani lipoproteini majhne gostote (LDL), zmanjšano število trombocitov, pozitiven izvid eritrocitov v urinu, povečan obseg pasu, povečanje telesne mase, zmanjšano število belih krvnih celic
Poškodbe in zastrupitve ter postopkovni zapleti	občasni	nenamerno preveliko odmerjanje

#### Opis izbranih neželenih učinkov

V študijah z raltegravirjem 400 mg dvakrat na dan pri predhodno zdravljenih in nezdravljenih bolnikih, pri katerih je bilo uvedeno zdravljenje z raltegravirjem v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, so poročali o pojavu rakavih obolenj. Specifična rakava obolenja so po vrsti in deležu ustrezala pričakovanim pri bolnikih z močno imunsko pomanjkljivostjo. V teh študijah je bilo tveganje za nastanek raka v skupini, ki je prejela raltegravir, in v skupini, ki je prejela primerjalne učinkovine, podobno.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z raltegravirjem, so poročali o nenormalnih laboratorijskih vrednostih kreatin-kinaze (2.-4. stopnje). Poročali so o pojavu miopatije in rabdomiolize. Pri bolnikih, ki so že kdaj imeli miopatijo ali rabdomiolizo, in pri bolnikih, ki imajo kateri koli predispozicijski dejavnik zanj, vključno z zdravljenjem z drugimi zdravili, ki so povezana z njima, je treba zdravilo uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o primerih osteonekroze, predvsem pri bolnikih, ki so imeli splošno znane dejavnike tveganja, napredovalo bolezen HIV ali pa so se dolgotrajno zdravili s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem (CART). Pogostnost osteonekroze ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pri z virusom HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo se lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART) pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Pri vsakem od naslednjih kliničnih neželenih učinkov je bil vsaj en resen: genitalni herpes, anemija, sindrom imunske obnove, depresija, duševne motnje, poskus samomora, gastritis, hepatitis, odpoved ledvic, nenamerno preveliko odmerjanje.

V kliničnih študijah pri že zdravljenih bolnikih so ne glede na vzrok izpuščaj pogosteje opazili pri bolnikih, ki so prejeli raltegravir in darunavir, kot pri bolnikih, ki so prejeli raltegravir brez darunavirja ali darunavir brez raltegravirja. Pojavnost izpuščaja, ki je bil po oceni raziskovalca vzročno povezan z zdravilom, je bila podobna. Delež izpuščaja (ne glede na vzrok), prilagojen glede na izpostavljenost, je bil 10,9 oz. 4,2 oz. 3,8 na 100 bolnikov-let; delež z zdravilom povezanega izpuščaja pa 2,4 oz. 1,1 oz. 2,3 na 100 bolnikov-let. Izpuščaji, ki so jih opazili v kliničnih študijah, so bili po jakosti blagi do zmerni in niso vodili v prenehanje zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C*

V kliničnih preskušanjih je bilo 79 bolnikov sočasno okuženih s hepatitisom B, 84 bolnikov sočasno okuženih s hepatitisom C, in 8 bolnikov sočasno okuženih s hepatitisom B in C; zdravili so se z raltegravirjem v kombinaciji z drugimi zdravili za HIV-1. Pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C je bil varnostni profil raltegravirja na splošno podoben kot pri bolnikih brez sočasne okužbe z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C, čeprav so bili deleži nenormalnih vrednosti AST in ALT nekoliko večji v podskupini, ki je bila sočasno okužena z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C.

V 96. tednu so pri predhodno že zdravljenih bolnikih s sočasno okužbo, ki so se zdravili z raltegravirjem, o odstopanju vrednosti AST stopnje 2 ali večje od normalnih laboratorijskih vrednosti, kar predstavlja poslabšanje stopnje v primerjavi z izhodiščem, poročali pri 29 % bolnikov, o takšnem odstopanju vrednosti ALT pri 34 % bolnikov, o takšnem odstopanju vrednosti skupnega bilirubina pa pri 13 % bolnikov. Pri vseh ostalih bolnikih, ki so se zdravili z raltegravirjem, so o odstopanju vrednosti AST poročali pri 11 % bolnikov, o odstopanju vrednosti ALT pri 10 % bolnikov in o odstopanju vrednosti skupnega bilirubina pri 9 % bolnikov. V 240. tednu so pri predhodno nezdravljenih bolnikih s sočasno okužbo, ki so se zdravili z raltegravirjem, o odstopanju vrednosti AST stopnje 2 ali večje od normalnih laboratorijskih vrednosti, kar predstavlja poslabšanje stopnje v primerjavi z izhodiščem, poročali pri 22 % bolnikov, o takšnem odstopanju ALT pri 44 % bolnikov, o takšnem odstopanju vrednosti skupnega bilirubina pa pri 17 % bolnikov. Pri vseh ostalih bolnikih, ki so se zdravili z raltegravirjem, so o odstopanju vrednosti AST poročali pri 13 % bolnikov, o odstopanju vrednosti ALT pri 13 % bolnikov in o odstopanju vrednosti skupnega bilirubina pri 5 % bolnikov.

#### Pediatrična populacija

ISENTRESS 600 mg tablet niso preučevali pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.2).

#### *Otroci in mladostniki, stari od 2 do 18 let*

Raltegravir pri odmerjanju dvakrat na dan so preučevali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami v študiji IMPAACT P1066 pri 126 z virusom HIV-1 okuženih otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 18 let, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi učinkovinami (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Izmed 126 bolnikov jih je 96 prejelo priporočeni odmerek raltegravirja dvakrat na dan.

Pri teh 96 otrocih in mladostnikih so bile pogostnost, vrsta in resnost z zdravilom povezanih neželenih učinkov do 48. tedna primerljive s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih.

Pri enem bolniku so se pojavili z zdravilom povezani neželeni učinki psihomotorična hiperaktivnost 3. stopnje, nenormalno obnašanje in nespečnost. Pri enem bolniku se je pojavil resen z zdravilom povezan alergijski izpuščaj 2. stopnje.

Pri enem bolniku so se pojavile z zdravilom povezane nenormalne laboratorijske vrednosti AST (4. stopnje) in ALT (3. stopnje), ki so veljale za resne.



### *Dojenčki in malčki, stari od 4 tedne do manj kot 2 leti*

Raltegravir pri odmerjanju dvakrat na dan so v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami v študiji IMPAACT P1066 preučevali tudi pri 26 z virusom HIV-1 okuženih dojenčkih in malčkih, starih od 4 tedne do manj kot 2 leti (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Pri teh 26 dojenčkih in malčkih so bile pogostnost, vrsta in resnost z zdravilom povezanih neželenih učinkov do 48. tedna primerljive s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih.

Pri enem bolniku se je pojavil resen, z zdravilom povezan, alergijski izpuščaj 3. stopnje, zaradi katerega je bilo zdravljenje prekinjeno.

### *Novorojenčki, izpostavljeni HIV-1*

V študiji IMPAACT P1110 (glejte poglavje 5.2) so bili primerni dojenčki gestacijske starosti vsaj 37 tednov in s telesno maso vsaj 2 kg. Šestnajst (16) novorojenčkov je v prvih 2 tednih življenja prejelo 2 odmerka zdravila ISENTRESS, 26 novorojenčkov pa je 6 tednov prejelo odmerke vsak dan; vse novorojenčke so spremljali 24 tednov. Ugotovili niso nobenih z zdravilom povezanih kliničnih neželenih učinkov, zabeležili pa so tri z zdravilom povezane laboratorijske neželene učinke (en primer prehodne nevtropenije 4. stopnje pri prejemniku sheme za preventivo prenosa z matere na otroka (PMTCT), ki je vključevala zidovudin, ter dva primera zvišanja bilirubina (enega 1. in enega 2. stopnje), za katera je bilo ocenjeno, da nista resna in nista zahtevala specifičnega zdravljenja).

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Posebne informacije o zdravljenju v primeru prevelikega odmerjanja raltegravirja niso na voljo.

V primeru prevelikega odmerjanja so primerni standardni podporni ukrepi, npr. odstranitev neabsorbiranega zdravila iz prebavil in uvedba kliničnega nadzora (vključno s spremljanjem elektrokardiograma). Po potrebi je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje. Upoštevati je treba, da je raltegravir za klinično uporabo na voljo v obliki kalijeve soli. Obseg izločanja raltegravirja s hemodializo ni znan.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemske zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci integraze, oznaka ATC: J05AJ01

#### Mehanizem delovanja

Raltegravir je zaviralec integraze in deluje proti virusu humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1) tako, da z zaviranjem integraze prepreči vgradnjo virusne DNA v celično DNA gostitelja. Raltegravir zavira katalitsko aktivnost integraze. Integraza je encim virusa HIV, ki je potreben za razmnoževanje virusa HIV. Zavrtje integraze prepreči kovalentno insercijo ali integracijo genoma virusa HIV v celični genom gostitelja. Genomi virusa HIV, ki se ne morejo integrirati, ne morejo neposredno proizvajati novih kužnih virusnih delcev in tako se z zavrtjem integracije prepreči nadaljnje širjenje virusne okužbe.

## Protivirusna aktivnost *in vitro*

Na celičnih kulturah humanih T-limfoidnih celic, okuženih z za celično linijo prilagojeno varianto virusa HIV-1 H9III<sub>B</sub>, je raltegravir v koncentracijah  $31 \pm 20$  nM povzročil 95 % inhibicijo ( $IC_{95}$ ) replikacije virusa HIV-1 (v primerjavi z netretiranimi, z virusom okuženimi kulturami). Poleg tega je raltegravir zaviral razmnoževanje virusa v kulturah z mitogenom aktiviranih humanih perifernih monocitov, okuženih z različnimi, predvsem kliničnimi izolati virusa HIV-1, vključno z izolati 5 podtipov, razen podtipa B, in izolati, odpornimi na zaviralce reverzne transkriptaze in zaviralce proteaze. V enem infekcijskem ciklu je raltegravir inhibiral okužbo 23 HIV izolatov, ki so predstavljali 5 podtipov, razen podtipa B, in 5 cirkulirajočih rekombinantnih oblik z vrednostmi  $IC_{50}$  od 5 do 12 nM.

## Odpornost

Večina virusov, izoliranih pri bolnikih, ki se na zdravljenje z raltegravirjem niso odzvali, je imela visoko stopnjo odpornosti na raltegravir, ki je bila posledica pojava dveh ali več mutacij v integrazi. Pri večini so bile prisotne mutacije aminokislina 155 (N155 sprememba na H), aminokislina 148 (Q148 sprememba na H, K ali R) ali aminokislina 143 (Y143 sprememba na H, C ali R) skupaj s še eno ali več dodatnimi mutacijami integraze (npr. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mutacije so zmanjšale občutljivost virusa za raltegravir. Z dodatnimi mutacijami se je občutljivost za raltegravir še dodatno zmanjšala. Dejavniki, ki zmanjšajo verjetnost pojava odpornosti, vključujejo manjše izhodiščno virusno breme in uporabo drugih aktivnih protiretrovirusnih zdravil. Mutacije, povezane z odpornostjo proti raltegravirju, so običajno povezane tudi z odpornostjo proti zaviralcu prenosa zapisa integraze elvitegravirju. Mutacije aminokislina 143 so povezane z večjo odpornostjo proti raltegravirju kot elvitegravirju, mutacija E92Q pa je povezana z večjo odpornostjo proti elvitegravirju kot raltegravirju. Virusi z mutacijo aminokislina 148 skupaj z eno ali več drugimi mutacijami, povezanimi z odpornostjo proti raltegravirju, so lahko klinično pomembno odporni tudi proti dolutegravirju.

## Klinične izkušnje

Dokaz za učinkovitost raltegravirja temelji na analizi podatkov iz obdobja 96 tednov dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanj (BENCHMRK 1 in BENCHMRK 2, protokol 018 in 019) pri z virusom HIV-1 okuženih odraslih bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s protiretrovirusnimi učinkovinami, na analizi podatkov iz obdobja 240 tednov randomiziranega, dvojno slepega, z učinkovino nadzorovanega preskušanja (STARTMRK, protokol 021) pri z virusom HIV-1 okuženih odraslih bolnikih, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi učinkovinami, ter na analizi podatkov iz obdobja 96 tednov randomiziranega, dvojno slepega, z učinkovino nadzorovanega preskušanja (ONCEMRK, protokol 292) pri z virusom HIV-1 okuženih odraslih bolnikih, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi učinkovinami.

## Učinkovitost

*Predhodno že zdravljeni odrasli bolniki (400 mg dvakrat na dan)*

Študiji BENCHMRK 1 in BENCHMRK 2 (multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani preskušanja) sta vrednotili varnost in protiretrovirusno učinkovitost raltegravirja v odmerku 400 mg dvakrat na dan pri z virusom HIV okuženih bolnikih, starih 16 let ali starejših, z dokazano odpornostjo na vsaj 1 zdravilo iz vsake od 3 skupin protiretrovirusnih zdravil (NRTI-ji, NNRTI-ji in PI-ji) v primerjavi s placebom v kombinaciji z optimiziranim osnovnim zdravljenjem (OBT - *optimized background therapy*). Pred randomizacijo so raziskovalci določili OBT na osnovi bolnikovega predhodnega zdravljenja in na osnovi testiranja genotipske in fenotipske odpornosti virusa.

Pri bolnikih v skupini, ki je prejela raltegravir v odmerku 400 mg dvakrat na dan, in bolnikih v skupini, ki je prejela placebo, so bile demografske značilnosti (spol, starost in rasa) ter izhodiščne značilnosti primerljive. Bolniki so se predhodno zdravili z 12 protiretrovirusnimi zdravili (mediana

vrednost), zdravljenje pa je trajalo 10 let (mediana vrednost). Bolniki so se v sklopu optimiziranega osnovnega zdravljenja zdravili s 4 protiretrovirusnimi zdravili (mediana vrednost).

#### Rezultati 48-tedenske in 96-tedenske analize

V preglednici 2 so prikazani dolgotrajni izidi (po 48 in 96 tednih) zdravljenja s priporočenim odmerkom raltegravirja v odmerku 400 mg dvakrat na dan iz združenih študij BENCHMRK 1 in BENCHMRK 2.

### Preglednica 2 Rezultati učinkovitosti po 48 in 96 tednih zdravljenja

združeni podatki študij BENCHMRK 1 in 2 parameter	48 tednov		96 tednov	
	raltegravir 400 mg dvakrat na dan + OBT (n = 462)	placebo + OBT (n = 237)	raltegravir 400 mg dvakrat na dan + OBT (n = 462)	placebo + OBT (n = 237)
<b>odstotek HIV-RNA &lt; 400 kopij/ml (95-odstotni IZ)</b>				
vsi bolniki <sup>†</sup>	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 kopij/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 kopij/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
število celic CD4 ≤ 50 celic/mm <sup>3</sup>	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 in	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>				
> 200 celic/mm <sup>3</sup>	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
rezultat občutljivosti (GSS) <sup>§</sup>				
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 in več	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
<b>odstotek HIV-RNA &lt; 50 kopij/ml (95-odstotni IZ)</b>				
vsi bolniki <sup>†</sup>	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 kopij/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 kopij/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
število celic CD4 ≤ 50 celic/mm <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 in	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>				
> 200 celic/mm <sup>3</sup>	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
rezultat občutljivosti (GSS) <sup>§</sup>				
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 in več	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
<b>povprečna sprememba števila CD4 celic (95-odstotni IZ), celice/mm<sup>3</sup></b>				
vsi bolniki <sup>‡</sup>	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 kopij/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 kopij/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
število celic CD4 ≤ 50 celic/mm <sup>3</sup>	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 in	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>				

združeni podatki študij BENCHMRK 1 in 2 parameter	48 tednov		96 tednov	
	raltegravir 400 mg dvakrat na dan + OBT (n = 462)	placebo + OBT (n = 237)	raltegravir 400 mg dvakrat na dan + OBT (n = 462)	placebo + OBT (n = 237)
> 200 celic/mm <sup>3</sup>	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
rezultat občutljivosti (GSS) <sup>§</sup>				
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 in več	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

<sup>†</sup> Nedokončano zdravljenje je označeno kot neuspešno: zdravljenje pri bolnikih, ki so predčasno prenehali z zdravljenjem, je tako označeno kot neuspešno. Naveden je odstotek bolnikov z odzivom in pripadajoči 95-odstotni interval zaupanja.

<sup>‡</sup> Pri analizi po prognostičnih faktorjih je virološki neuspeh opredeljen od vrednosti < 400 in 50 kopij/ml naprej. Pri povprečni spremembi števila celic CD4 je virološki neuspeh opredeljen od izhodišča naprej.

<sup>§</sup> Rezultat genotipske občutljivosti (GSS; "Genotypic Sensitivity Score") je definiran kot skupno število peroralnih protiretrovirusnih zdravil pri optimiziranem osnovnem zdravljenju na katera so bili izolati virusa pri testiranju genotipske odpornosti genotipsko občutljivi. Pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z enfuvirtidom, je uporaba enfuvirtida pri optimiziranem osnovnem zdravljenju pri GSS označena kot uporaba aktivnega zdravila. Podobno je uporaba darunavirja pri optimiziranem osnovnem zdravljenju pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z darunavirjem, označena kot uporaba enega od aktivnih zdravil.

Raltegravir je dosegel virološke odzive (z uporabo metode nedokončanje = neuspeh) HIV RNA < 50 kopij/ml pri 61,7 % bolnikov po 16 tednih, pri 62,1 % po 48 tednih in pri 57,0 % po 96 tednih. Nekaterim bolnikom se je med 16. in 96. tednom pojavil virusni preobrat. Med dejavniki, povezanimi z neuspehom, so visoko izhodiščno virusno breme in OBT, ki ni vključevalo vsaj enega močnega aktivnega sredstva.

#### *Prehod na raltegravir (400 mg dvakrat na dan)*

V študijah SWITCHMRK 1 in 2 (protokola 032 & 033) so ovrednotili bolnike, okužene s HIV, ki so bili na supresivni terapiji (HIV RNA < 50 kopij/ml, stabilen režim > 3 mesece), in sicer 2 tableti z 200 mg lopinavirja (+) in 50 mg ritonavirja dvakrat na dan ter vsaj 2 nukleozidna zaviralca reverzne transkriptaze, in ki so jih randomizirali 1:1, tako da so nadaljevali z jemanjem po 2 tableti z lopinavirjem (+) ritonavirjem dvakrat na dan (n = 174 oz. n = 178) ali pa so lopinavir (+) ritonavir zamenjali z raltegravirjem v odmerku 400 mg dvakrat na dan (n = 174 oz. n = 176). Bolniki z virološkim neuspehom v preteklosti niso bili izključeni. Število predhodnih protiretrovirusnih terapij ni bilo omejeno.

Ti študiji sta bili prekinjeni, potem ko primarna analiza učinkovitosti v 24. tednu ni pokazala, da raltegravir ni slabši v primerjavi z lopinavirjem (+) ritonavirjem. V obeh študijah se je v 24. tednu supresija HIV RNA na manj kot 50 kopij/ml ohranila pri 84,4 % bolnikov v skupini, ki je prejela raltegravir, in pri 90,6 % bolnikov v skupini, ki je prejela lopinavir (+) ritonavir (z uporabo metode nedokončanje = neuspeh). Glede potrebe po uporabi raltegravirja skupaj z dvema drugima učinkovinama glejte poglavje 4.4.

#### *Predhodno nezdravljeni odrasli bolniki (400 mg dvakrat na dan)*

V preskušanju STARTMRK (multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano preskušanje) pri predhodno nezdravljenih s HIV okuženih bolnikih s HIV RNA > 5.000 kopij/ml so ocenjevali varnost in protiretrovirusno aktivnost raltegravirja v odmerku 400 mg dvakrat na dan v primerjavi z efavirenzem v odmerku 600 mg pred spanjem, v kombinaciji z emtricitabinom (+) tenofoviridizoproksil fumaratom. Stratifikacija randomiziranih bolnikov je bila izvedena na osnovi vrednosti HIV RNA (≤ 50.000 kopij/ml in > 50.000 kopij/ml) in hepatitis B ali C statusa (pozitiven ali negativen).

Demografske (spol, starost in rasa) in izhodiščne značilnosti bolnikov so bile med skupino, ki je prejela raltegravir v odmerku 400 mg dvakrat na dan, in skupino, ki je prejela efavirenz v odmerku 600 mg pred spanjem, primerljive.

#### Rezultati 48-tedenske in 240-tedenske analize

Pri upoštevanju učinkovitosti kot primarnega opazovanega dogodka je bil delež bolnikov, ki so dosegli HIV RNA < 50 kopij/ml v 48. tednu, v skupini, ki je prejela raltegravir 241/280 (86,1 %), v skupini, ki je prejela efavirenz pa 230/281 (81,9 %). Razlika v zdravljenju (raltegravir - efavirenz), ki je bila 4,2 % pri upoštevanju 95-odstotnega intervala zaupanja (-1,9, 10,3), je pokazala, da raltegravir ni inferioren v primerjavi z efavirenzom (p-vrednost za neinferiornost < 0,001). Razlika v zdravljenju (raltegravir – efavirenz) v 240. tednu je bila 9,5 % pri upoštevanju 95-odstotnega intervala zaupanja (1,7, 17,3). Rezultati po 48. in 240. tednih preskušanja STARTMRK so za bolnike, ki so prejeli priporočeni odmerek 400 mg raltegravirja dvakrat na dan, prikazani v preglednici 3.

### Preglednica 3 Rezultati učinkovitosti po 48 in 240 tednih zdravljenja

študija STARTMRK parameter	48 tednov		240 tednov	
	raltegravir 400 mg dvakrat na dan (n = 281)	efavirenz 600 mg pred spanjem (n = 282)	raltegravir 400 mg dvakrat na dan (n = 281)	efavirenz 600 mg pred spanjem (n = 282)
<b>odstotek HIV-RNA &lt; 50 kopij/ml (95-odstotni IZ)</b>				
vsi bolniki <sup>†</sup>	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 kopij/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 kopij/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
število celic CD4 ≤ 50 celic/mm <sup>3</sup>	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 in ≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 celic/mm <sup>3</sup>	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
virusni podtip B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
virusni podtipi, razen B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
<b>povprečna sprememba števila CD4 celic (95-odstotni IZ), celice/mm<sup>3</sup></b>				
vsi bolniki <sup>‡</sup>	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100,000 kopij/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100,000 kopij/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
število celic CD4 ≤ 50 celic/mm <sup>3</sup>	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242,386)
> 50 in ≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 celic/mm <sup>3</sup>	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
virusni podtip B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
virusni podtipi, razen B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

študija STARTMRK	48 tednov		240 tednov	
	raltegravir 400 mg dvakrat na dan (n = 281)	efavirenz 600 mg pred spanjem (n = 282)	raltegravir 400 mg dvakrat na dan (n = 281)	efavirenz 600 mg pred spanjem (n = 282)
parameter				

† Nedokončano zdravljenje je označeno kot neuspešno: zdravljenje pri bolnikih, ki so predčasno prenehali z zdravljenjem, je tako označeno kot neuspešno. Naveden je odstotek bolnikov z odzivom in pripadajoči 95-odstotni interval zaupanja.

‡ Pri analizi po prognostičnih faktorjih je virološki neuspeh opredeljen od vrednosti < 50 in 400 kopij/ml naprej. Pri povprečni spremembi števila celic CD4 je virološki neuspeh opredeljen od izhodišča naprej.

Opombe: Analiza temelji na vseh razpoložljivih podatkih.

Raltegravir in efavirenz so dajali z emtricitabinom (+) tenofoviridizoproksil fumaratom.

#### *Predhodno nezdravljeni odrasli bolniki (1.200 mg [2 x 600 mg] enkrat na dan)*

V študiji ONCEMRK (multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano preskušanje; protokol 292) so ocenili varnost in protiretrovirusno delovanje 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan + emtricitabina (+) tenofoviridizoproksil fumarata v primerjavi s 400 mg raltegravirja dvakrat na dan v kombinaciji z emtricitabinom (+) tenofoviridizoproksil fumaratom pri predhodno nezdravljenih bolnikih, okuženih s HIV, ki so imeli HIV RNA > 1.000 kopij/ml. Randomizacija je bila stratificirana glede na vrednost HIV RNA ob presejanju ( $\leq 100.000$  kopij/ml in > 100.000 kopij/ml) in glede na status hepatitisa B ali C (pozitiven ali negativen).

Med skupino, ki je prejela 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan, in skupino, ki je prejela 400 mg raltegravirja dvakrat na dan, so bile demografske (spol, starost in rasa) in izhodiščne značilnosti bolnikov primerljive.

#### *Rezultati 48-tedenske in 96-tedenske analize*

Glede na primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež bolnikov, ki so 48. teden dosegli HIV RNA < 40 kopij/ml, v skupini, ki je prejela 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan, 472/531 (88,9 %) in v skupini, ki je prejela 400 mg raltegravirja dvakrat na dan, 235/266 (88,3 %). Razlika med zdravljenjema (1.200 mg raltegravirja enkrat na dan in 400 mg raltegravirja dvakrat na dan) je bila 0,5 % in s 95 % IZ (-4,2; 5,2); kar kaže, da sta shemi 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan in 400 mg raltegravirja dvakrat na dan primerljivi.

V 96. tednu je bil delež bolnikov, ki so dosegli HIV RNA < 40 kopij/ml, v skupini, ki je prejela 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan, 433/531 (81,5 %) in v skupini, ki je prejela 400 mg raltegravirja dvakrat na dan, 213/266 (80,1 %). Razlika med zdravljenjem (1.200 mg raltegravirja enkrat na dan in 400 mg raltegravirja dvakrat na dan) je bila 1,5 % in s 95 % IZ (-4,4, 7,3). Izidi študije ONCEMRK v 48. tednu in 96. tednu so prikazani v preglednici 4.

**Preglednica 4**  
**Rezultati učinkovitosti po 48 in 96 tednih**

parameter	48 tednov		96 tednov	
	raltegravir 600 mg (1.200 mg enkrat na dan) (n = 531)	raltegravir 400 mg dvakrat na dan (n = 266)	raltegravir 600 mg (1.200 mg enkrat na dan) (n = 531)	raltegravir 400 mg dvakrat na dan (n = 266)
<b>odstotek HIV-RNA &lt; 40 kopij/ml (95-odstotni IZ)</b>				
vs bolniki <sup>†</sup>	88,9 (85,9; 91,4)	88,3 (83,9; 91,9)	81,5 (78,0; 84,8)	80,1 (74,8; 84,7)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 kopij/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 kopij/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)
število celic CD4 ≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>	85,1 (74,3; 92,6)	87,9 (71,8; 96,6)	79,0 (66,8; 88,3)	80 (61,4; 92,3)
> 200 celic/mm <sup>3</sup>	95,6 (93,2; 97,3)	94,5 (90,6; 97,1)	91,4 (88,3; 93,9)	92,2 (87,6; 95,5)
virusni podtip 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)
virusni podtipi, razen 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)
<b>povprečna sprememba števila celic CD4 (95-odstotni IZ), celic/mm<sup>3</sup></b>				
vs bolniki <sup>‡</sup>	232 (215, 249)	234 (213, 255)	262 (243, 280)	262 (236, 288)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 kopij/ml	276 (245, 308)	256 (218, 294)	297 (263, 332)	281 (232, 329)
≤ 100.000 kopij/ml	214 (194, 235)	225 (199, 251)	248 (225, 270)	254 (224, 285)
število celic CD4 ≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>	209 (176, 243)	209 (172, 245)	239 (196, 281)	242 (188, 296)
> 200 celic/mm <sup>3</sup>	235 (216, 255)	238 (214, 262)	265 (245, 286)	265 (237, 294)
virusni podtip B	232 (209, 254)	240 (213, 266)	270 (245, 296)	267 (236, 297)
virusni podtipi, razen B	233 (205, 261)	226 (191, 261)	246 (219, 274)	259 (211, 307)

<sup>†</sup> Nedokončano zdravljenje je označeno kot neuspešno: zdravljenje pri bolnikih, ki so predčasno prenehali z zdravljenjem, je tako označeno kot neuspešno. Naveden je odstotek bolnikov z odzivom in pripadajoči 95-odstotni interval zaupanja.

<sup>‡</sup> Pri analizi po prognostičnih faktorjih je virološki neuspeh prenesen naprej za odstotek < 40 kopij/ml. Pri povprečni spremembi števila celic CD4 je virološki neuspeh opredeljen od izhodišča naprej.

Shemi 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan in 400 mg raltegravirja dvakrat na dan sta bili uporabljeni z emtricitabinom (+) tenofoviridzoproksil fumaratom.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Pri zdravih prostovoljcih je bila absorpcija raltegravirja po enkratnem peroralnem odmerku na tešče hitra,  $t_{max}$  je bil dosežen približno 3 ure po zaužitju odmerka. Pri odmerkih v razponu od 100 mg do 1.600 mg se vrednosti AUC in  $C_{max}$  raltegravirja povečujejo sorazmerno z odmerkom. Pri odmerkih v razponu od 100 do 800 mg se vrednost  $C_{12\text{ ur}}$  raltegravirja povečuje sorazmerno z odmerkom, pri odmerkih v razponu od 100 mg do 1.600 mg pa nekoliko manj kot sorazmerno z odmerkom.

Pri odmerjanju dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja hitro doseženo, približno v prvih 2 dneh po začetku zdravljenja. Akumulacija AUC in  $C_{max}$  je majhna ali je ni. Opazili so rahlo akumulacijo  $C_{12\text{ ur}}$ . Absolutna biološka uporabnost raltegravirja ni bila določena.

Raltegravir v odmerku 1.200 mg enkrat na dan se prav tako absorbira hitro – mediani  $t_{max}$  po uporabi na tešče je ~1,5 do 2 uri – in doseže ostrejši vrh absorpcije s težnjo k večji  $C_{max}$  v primerjavi z raltegravirjem dvakrat na dan (ena 400-mg tableta dvakrat na dan). Poleg tega ima 600-mg oblika, uporabljena v odmerni shemi 1.200 mg enkrat na dan (2 x 600 mg), v primerjavi s 400-mg obliko večjo relativno biološko uporabnost (za 21 do 66 %). Po absorpciji imata obe obliki raltegravirja podobno sistemsko farmakokinetiko. Po uporabi 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan so bili pri bolnikih AUC<sub>0-24</sub> v stanju dinamičnega ravnovesja 53,7 h·µM, C<sub>24</sub> 75,6 nM in mediani  $t_{max}$  1,50 ure.

Raltegravir v odmerku 400 mg dvakrat na dan se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez. V ključnih študijah varnosti in učinkovitosti so z virusom HIV okuženi bolniki raltegravir jemali ne glede na obrok hrane. Pri ponavljajočih se odmerkih raltegravirja, ki so jih bolniki jemali po obroku z zmerno vsebnostjo maščob, se vrednost AUC raltegravirja ni klinično pomembno spremenila. V primerjavi z jemanjem zdravila na tešče je bila večja za 13 %. Pri jemanju raltegravirja po obroku z zmerno vsebnostjo maščob je bila vrednost  $C_{12\text{ ur}}$  raltegravirja večja za 66 %, vrednost  $C_{\text{max}}$  pa za 5 % kot pri jemanju na tešče. Pri jemanju raltegravirja po obroku z veliko vsebnostjo maščob sta bili vrednosti AUC in  $C_{\text{max}}$  raltegravirja večji za približno 2-krat, vrednost  $C_{12\text{ ur}}$  pa za 4,1-krat. Pri jemanju raltegravirja po obroku z majhno vsebnostjo maščob se je vrednost AUC zmanjšala za 46 %, vrednost  $C_{\text{max}}$  pa za 52 %. Vrednost  $C_{12\text{ ur}}$  se ni bistveno spremenila. Kaže, da se variabilnost farmakokinetičnih lastnosti v prisotnosti hrane v primerjavi s stanjem na tešče poveča.

600 mg tablete raltegravirja (2 x 600 mg enkrat na dan) se lahko jemljejo s hrano ali brez. Študija vpliva hrane z enkratnim odmerkom je pokazala, da je bil učinek hrane pri odmerku 1.200 mg enkrat na dan po obroku z veliko vsebnostjo maščob in obroku z majhno vsebnostjo maščob podoben ali manjši kot pri odmerku 400 mg dvakrat na dan. Uporaba 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan po obroku z majhno vsebnostjo maščob je povzročila zmanjšanje  $AUC_{0\text{-last}}$  za 42 %, zmanjšanje  $C_{\text{max}}$  za 52 % in zmanjšanje  $C_{24\text{ ur}}$  za 16 %. Uporaba po obroku z veliko vsebnostjo maščob je povzročila povečanje  $AUC_{0\text{-last}}$  za 1,9 %, zmanjšanje  $C_{\text{max}}$  za 28 % in zmanjšanje  $C_{24\text{ ur}}$  za 12 %.

Na splošno je bila opažena znatna variabilnost farmakokinetičnih lastnosti raltegravirja. V študijah BENCHMRK 1 in 2 je bil koeficient variacije (CV) variabilnosti vrednosti  $C_{12\text{ ur}}$  med osebami = 212 %, pri posamezni osebi pa = 122 %. Razlogi za variabilnost so med drugim lahko tudi razlike pri sočasnem jemanju s hrano in sočasnem zdravljenju z drugimi zdravili.

#### Porazdelitev

Pri koncentracijah od 2 do 10  $\mu\text{M}$  je vezava raltegravirja na plazemske proteine približno 83 %. Pri podganah raltegravir z lahkoto prehaja preko placent, vendar pa v možgane ne prehaja v pomembnejšem obsegu.

V dveh študijah pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki so prejeli raltegravir 400 mg dvakrat na dan, so raltegravir hitro zaznali v cerebrospinalni tekočini. V prvi študiji (n = 18) je mediana koncentracija v cerebrospinalni tekočini znašala 5,8 % (v intervalu od 1 do 53,5 %) odgovarjajoče koncentracije v plazmi. V drugi študiji (n = 16) je mediana koncentracija v cerebrospinalni tekočini znašala 3 % (v intervalu od 1 do 61 %) odgovarjajoče koncentracije v plazmi. Ti mediani deleži so približno 3- do 6-krat nižji kot prosta frakcija raltegravirja v plazmi.

#### Biotransformacija in izločanje

Navidezni razpolovni čas raltegravirja je približno 9 ur s krajšim razpolovnim časom  $\alpha$ -faze (~1 ura), ki predstavlja velik del AUC. Po peroralni uporabi z radioaktivnim izotopom označenega raltegravirja se je približno 51 % odmerka izločilo z blatom, približno 32 % odmerka pa z urinom. V blatu je bil prisoten le raltegravir, ki je v največji meri verjetno nastal pri hidrolizi raltegravirjevega glukuronida in se izločil z žolčem, kar so opazili v predkliničnih raziskavah. V urinu so odkrili dve komponenti: raltegravir in raltegravirjev glukuronid, in sicer je raltegravir predstavljal približno 9 % odmerka, raltegravirjev glukuronid pa 23 % odmerka. Glavna snov v obtoku je bil raltegravir, na katerega je odpadlo približno 70 % skupne radioaktivnosti, preostala radioaktivnost v plazmi je bila posledica raltegravirjevega glukuronida. Študije z uporabo za izooblike selektivnih kemičnih zaviralcev in s cDNA- izraženih UDP-glukuronoziltransferaz (UGT) kažejo, da je UGT1A1 glavni encim, odgovoren za tvorbo raltegravirjevega glukuronida. Ti podatki kažejo, da glukuronidacija z UGT1A1 pri človeku predstavlja glavni mehanizem očistka raltegravirja.

#### *Polimorfizem UGT1A1*

Primerjava med 30 osebami z genotipom \*28/\*28 in 27 osebami z divjim genotipom je pokazala, da je bilo geometrijsko srednje razmerje (90-odstotni IZ) vrednosti AUC 1,41 (0,96; 2,09), geometrijsko



srednje razmerje vrednosti  $C_{12\text{ur}}$  pa 1,91 (1,43; 2,55). Pri osebah z zmanjšano aktivnostjo UGT1A1 zaradi genetskega polimorfizma odmerka ni treba prilagajati.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Pediatrična populacija*

Na podlagi primerjalne študije farmacevtskih oblik pri zdravih odraslih prostovoljcih imajo žvečljive tablete in zrnca za peroralno suspenzijo višjo peroralno biološko razpoložljivost kot 400 mg tablete. V tej študiji je jemanje žvečljivih tablet z obrokom z veliko maščobami vodilo do povprečno 6 % znižanja AUC, 62 % znižanja  $C_{\text{max}}$  in 188 % zvišanja  $C_{12\text{ur}}$  v primerjavi z jemanjem na tešče. Jemanje žvečljivih tablet z obrokom z veliko maščobami ne vpliva na farmakokinetiko raltegravirja do klinično pomembne stopnje, zato se lahko žvečljive tablete jemlje ne glede na hrano. Vpliva hrane na zrnca za peroralno suspenzijo niso raziskovali.

Preglednica 5 prikazuje farmakokinetične parametre za 400 mg tablete, žvečljive tablete in zrnca za peroralno suspenzijo glede na telesno maso.

### **Preglednica 5**

**Farmakokinetični parametri raltegravirja v študiji IMPAACT P1066 po aplikaciji odmerkov, navedenih v poglavju 4.2 (brez novorojenčkov)**

telesna masa	farmacevtska oblika	odmerek	N*	geometrijska sredina (% KV†) AUC <sub>0-12ur</sub> (µM•ur)	geometrijska sredina (% KV†) C <sub>12ur</sub> (nM)
≥ 25 kg	filmsko obložena tableta	400 mg dvakrat na dan	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	žvečljiva tableta	Odmerjanje glede na telesno maso. Glejte preglednico za odmerjanje žvečljivih tablet.	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 do manj kot 25 kg	žvečljiva tableta	Odmerjanje glede na telesno maso. Glejte preglednico za odmerjanje žvečljivih tablet.	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 do manj kot 20 kg	peroralna suspenzija	Odmerjanje glede na telesno maso. Glejte preglednico za odmerjanje zrnca za peroralno suspenzijo.	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

\*Število bolnikov z rezultati obsežne farmakokinetike pri jemanju končnega priporočenega odmerka.  
†Geometrijski koeficient variacije.

#### *Starejše osebe*

V starostnem razponu, v katerem so izvedli študije s 400 mg raltegravirja dvakrat na dan, starost ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko raltegravirja. V starostnem razponu, raziskanem v študiji ONCEMRK s 1.200 mg (2 x 600 mg) raltegravirja enkrat na dan, starost ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko raltegravirja.

#### *Spol, rasa, etnična pripadnost in telesna masa*

Farmakokinetika se pri odraslih med uporabo 400 mg raltegravirja dvakrat na dan ni klinično pomembno razlikovala glede na spol, raso, etnično pripadnost ali telesno maso, tako da ni bilo ugotovljenega klinično pomembnega učinka raltegravirja na farmakokinetiko. Tudi za 1.200 mg raltegravirja (2 x 600 mg) enkrat na dan populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala klinično pomembnega vpliva spola, rase, etnične pripadnosti ali telesne mase.

### *Okvara ledvic*

Ledvični očistek nespremenjene učinkovine je manj pomembna pot izločanja. Pri odraslih bolnikih s hudo ledvično insuficienco se farmakokinetika klinično ni pomembneje razlikovala od farmakokinetike pri zdravih osebah (glejte poglavje 4.2 v SmPCju za 400 mg dvakrat na dan). Ker obseg izločanja raltegravirja pri dializi ni znan, se je treba jemanju zdravila pred dializo izogibati. S 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan niso izvedli študij pri bolnikih z okvaro ledvic, vendar glede na rezultate s 400 mg tabletami dvakrat na dan klinično pomembnega učinka ni pričakovati.

### *Okvara jeter*

Raltegravir se v glavnem izloča z glukuronidacijo, ki poteka v jetrih. Med odraslimi bolniki z zmerno jetrno insuficienco in zdravimi osebami ni bilo nobenih klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki. Vpliva hude jetrne insuficience na farmakokinetiko raltegravirja niso raziskovali (glejte poglavji 4.2 in 4.4 v SmPCju za 400 mg dvakrat na dan). S 1.200 mg raltegravirja enkrat na dan niso izvedli študij pri bolnikih z okvaro jeter, vendar glede na rezultate s 400 mg tabletami dvakrat na dan pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter klinično pomembnega učinka ni pričakovati.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinične toksikološke študije, vključno z običajnimi študijami farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, škodljivega vpliva na razvoj in juvenilnimi študijami so bile z raltegravirjem izvedene na miših, podganah, psih in kuncih. Učinki pri izpostavljenosti, ki je bila dovolj večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

### Mutagenost

Pri *in vitro* testih mutageneze na mikrobih (Amesov test), *in vitro* testih alkalne elucije za ugotavljanje poškodb DNA in študijah kromosomskih aberacij *in vitro* ter *in vivo* niso odkrili znakov mutagenosti ali genotoksičnosti.

### Karcinogenost

Študija karcinogenosti raltegravirja pri miših ni pokazala nobenega karcinogenega potenciala. Pri največjih odmerkih, za mišje samice 400 mg/kg/dan in za mišje samce 250 mg/kg/dan, je bila sistemska izpostavitvev podobna kot pri kliničnem odmerku 1.200 mg enkrat na dan. Pri podganah so tumorje nosu/nazofarinksa (skvamoznocelični karcinom) odkrili pri samicah, ki so dobivale odmerke 300 in 600 mg/kg/dan in pri samcih, ki so dobivali odmerke 300 mg/kg/dan. Te neoplazme so lahko posledica lokalnega odlaganja in/ali aspiracije v mukozo nosu/nazofarinksa med peroralnim dajanjem zdravila po cevki za hranjenje in posledičnega kroničnega draženja in vnetja. Verjetno je to za predvideno klinično uporabo le malo pomembno. Pri odmerkih, kjer ni opaziti neželenih učinkov (NOAEL), je bila sistemska izpostavljenost podobna kot pri kliničnem odmerku 1.200 mg enkrat na dan. V standardnih študijah genotoksičnosti raltegravir ni bil mutagen in klastogen.

### Škodljivi vplivi na razvoj

Pri študijah škodljivih vplivov na razvoj pri podganah in kuncih niso opazili teratogenih učinkov raltegravirja. Pri podganjih zarodkih, pri katerih je bila glede na  $AUC_{0-24 \text{ ur}}$  izpostavljenost raltegravirju približno 4,4-krat večja, kot je izpostavljenost pri človeku med uporabo priporočenega odmerka za človeka (RHD – *recommended human dose*), so opazili nekoliko večjo pojavnost prekomernega števila reber, spremembo v normalnem razvojnem procesu. Pri izpostavljenosti, ki je bila 3,4-krat večja, kot je izpostavljenost pri človeku med uporabo RHD, učinkov na razvoj niso opazili. Pri kuncih o podobnih izsledkih niso poročali.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

- mikrokristalna celuloza
- hipromeloza 2910
- magnezijev stearat
- premrežen natrijev karmelozat

#### Filmska obloga

- laktoza monohidrat
- hipromeloza 2910
- titanov dioksid
- triacetin
- rumeni železov oksid
- črni železov oksid

Tablete lahko vsebujejo tudi sledove karnauba voska.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v tesno zaprti plastenki s sušilnim sredstvom za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno polipropilensko zaporko, z indukcijskim tesnilom in sušilnim sredstvom iz silikagela.

Na voljo sta dve velikosti pakiranja: 1 plastenka s 60 tabletami in multi pakiranje, ki vsebuje 180 (3 plastenke po 60) tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. december 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 14. maj 2014

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. IME ZDRAVILA

ISENTRESS 25 mg žvečljive tablete  
ISENTRESS 100 mg žvečljive tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena žvečljiva tableta vsebuje 25 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli).  
Ena žvečljiva tableta vsebuje 100 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli).

### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom – 25 mg:

Ena žvečljiva tableta vsebuje do: 0,54 mg fruktoze, 0,47 mg aspartama (E 951), 3,5 mg saharoze in 1,5 mg sorbitola (E 420).

### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom – 100 mg:

Ena žvečljiva tableta vsebuje do: 1,07 mg fruktoze, 0,93 mg aspartama (E 951), 7 mg saharoze in 2,9 mg sorbitola (E 420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

žvečljiva tableta

### žvečljiva tableta – 25 mg

bledo rumena, okrogla žvečljiva tableta, z logotipom podjetja MSD na eni in oznako "473" na drugi strani

### žvečljiva tableta – 100 mg

bledo oranžna, ovalna žvečljiva tableta, z razdelilno zarezo na obeh straneh, z logotipom podjetja MSD in oznako "477" na eni strani in brez oznake na drugi strani  
Tableta se lahko deli na enaka 50 mg odmerka.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ISENTRESS je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1) (glejte poglavja 4.2, 4.4, 5.1 in 5.2).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

#### Odmerjanje

Zdravilo ISENTRESS je treba uporabljati v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Največji odmerek žvečljivih tablet je 300 mg dvakrat na dan.

Ker imajo farmacevtske oblike različne farmakokinetične profile, se niti žvečljivih tablet niti zrnca za peroralno suspenzijo ne sme zamenjati s 400 mg tabletami ali 600 mg tabletami (glejte poglavje 5.2). Žvečljivih tablet in zrnca za peroralno suspenzijo niso preučevali pri mladostnikih (od 12 do 18 let) ali odraslih, okuženih z virusom HIV.

### Pediatrična populacija

Otroci s telesno maso najmanj 11 kg: Odmerjanje žvečljivih tablet temelji na telesni masi do največjega odmerka 300 mg dvakrat na dan, kot kažeta preglednici 1 in 2. Žvečljive tablete so na voljo v jakostih 25 mg in 100 mg z razdelilno zarezo.

Glejte poglavje 5.2 za nekaj podatkov, na podlagi katerih so podana ta priporočila.

#### Preglednica 1

**Priporočeni odmerek\* zdravila ISENTRESS žvečljive tablete za pediatrične bolnike s telesno maso najmanj 25 kg**

telesna masa (kg)	odmerek	število žvečljivih tablet
25 do manj kot 28	150 mg dvakrat na dan	1,5 x 100 mg <sup>†</sup> dvakrat na dan
28 do manj kot 40	200 mg dvakrat na dan	2 x 100 mg dvakrat na dan
najmanj 40	300 mg dvakrat na dan	3 x 100 mg dvakrat na dan

\*Priporočilo za odmerjanje žvečljivih tablet glede na telesno maso temelji na približnem odmerku 6 mg/kg dvakrat na dan (glejte poglavje 5.2).  
<sup>†</sup>100 mg žvečljiva tableta se lahko deli na enaka 50 mg odmerka, vendar pa se je treba lomljenju tablet izogniti, če je to le mogoče.

Bolniki, stari najmanj 4 tedne, s telesno maso od najmanj 3 kg do manj kot 25 kg: odmerjanje temelji na telesni masi, kot kaže preglednica 2.

Pri bolnikih s telesno maso med 11 in 20 kg se lahko uporabljajo žvečljive tablete ali peroralna suspenzija, kot kaže preglednica 2. Bolniki se lahko zdravijo s peroralno suspenzijo, vse dokler je njihova telesna masa manjša od 20 kg. Za ustrezno odmerjanje glejte preglednico 2 (glejte poglavje 5.1).

#### Preglednica 2

**Priporočeni odmerek\* zdravila ISENTRESS zrnca za peroralno suspenzijo in žvečljive tablete pri pediatričnih bolnikih, starih vsaj 4 tedne in s telesno maso od 3 do 25 kg**

Telesna masa (kg)	Količina (odmerek) suspenzije, ki jo (ga) je treba uporabiti	Število žvečljivih tablet
od 3 do manj kot 4	2,5 ml (25 mg) dvakrat na dan	
od 4 do manj kot 6	3 ml (30 mg) dvakrat na dan	
od 6 do manj kot 8	4 ml (40 mg) dvakrat na dan	
od 8 do manj kot 11	6 ml (60 mg) dvakrat na dan	
od 11 do manj kot 14 <sup>†</sup>	8 ml (80 mg) dvakrat na dan	3 x 25 mg dvakrat na dan
od 14 do manj kot 20 <sup>†</sup>	10 ml (100 mg) dvakrat na dan	1 x 100 mg dvakrat na dan
od 20 do manj kot 25		1,5 x 100 mg <sup>‡</sup> dvakrat na dan

\*Priporočeni odmerek na podlagi telesne mase za žvečljive tablete in peroralno suspenzijo v 10 ml vode temelji na približno 6 mg/kg/odmerek dvakrat na dan (glejte poglavje 5.2).  
<sup>†</sup>Za telesno maso med 11 in 20 kg se lahko uporabi eno ali drugo obliko.  
Opomba: Žvečljive tablete so na voljo kot 25 mg in 100 mg tablete.  
<sup>‡</sup>100 mg žvečljivo tableto se lahko razdeli na enaka 50 mg odmerka, vendar pa se je treba lomljenju tablet izogniti, če je to le mogoče.

Podatkov za nedonošene novorojenčke ni na voljo. Uporaba zdravila ISENTRESS pri nedonošenih novorojenčkih ni priporočljiva.

Bolnikom je treba naročiti, naj se držijo dogovorjenih obiskov, ker je treba odmerek zdravila ISENTRESS prilagajati tekom otrokove rasti.

Na voljo so tudi dodatne farmacevtske oblike in jakosti. Zdravilo ISENTRESS je na voljo tudi v obliki 400 mg tablet ter v obliki zrnec za peroralno suspenzijo. Za dodatne informacije glede odmerjanja 400 mg tablet in zrnec za peroralno suspenzijo glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Varnost in učinkovitost raltegravirja pri nedonošenčkih (manj kot 37 tednov gestacijske starosti) in novorojenčkih z majhno porodno maso (< 2.000 g) nista bili dokazani. Podatkov za to populacijo ni na voljo in priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Zdravilo ISENTRESS je za odrasle in pediatrične bolnike (s telesno maso najmanj 40 kg) na voljo tudi v obliki 600 mg tablet, ki se uporabljajo v odmerku 1.200 mg (dve 600 mg tableti) enkrat na dan, za zdravljenje predhodno nezdravljenih bolnikov ali bolnikov z virološko supresijo med začetnim zdravljenjem z zdravilom ISENTRESS 400 mg dvakrat na dan. Za dodatne informacije o odmerjanju glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za 600 mg tablete.

#### *Starejše osebe*

Podatkov o uporabi raltegravirja pri starejših osebah je malo (glejte poglavje 5.2), zato je treba zdravilo ISENTRESS pri njih uporabljati previdno.

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo boleznijo jeter varnosti in učinkovitosti raltegravirja niso dokazali. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba zdravilo ISENTRESS zato uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo ISENTRESS žvečljive tablete se lahko jemlje s hrano ali brez (glejte poglavje 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Splošno

Bolnikom je treba pojasniti, da trenutni načini protiretrovirusnega zdravljenja okužbe z virusom HIV ne pozdravijo, in da ni bilo dokazano, da bi lahko preprečili prenos virusa HIV na druge s krvjo.

Raltegravir ima relativno majhno genetsko bariero za odpornost. Zato se mora, če je le možno, raltegravir dajati z dvema drugima protiretrovirusnima učinkovinama. Tako se zmanjša možnost za virološki neuspeh ter razvoj odpornosti (glejte poglavje 5.1).

Za zdravljenje predhodno nezdravljenih bolnikov je iz kliničnih študij na voljo malo podatkov glede uporabe raltegravirja v kombinaciji z dvema nukleozidnima zaviralcema reverzne transkriptaze (NRTI) (emtricitabin in tenofoviridizoproksil fumarat).

#### Depresija

Poročali so o depresiji, vključno s samomorilnimi mislimi in obnašanjem, predvsem pri bolnikih, ki so imeli depresijo ali psihiatrično bolezen v anamnezi. Pri bolnikih z depresijo ali psihiatrično boleznijo v anamnezi je potrebna previdnost.

## Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo boleznijo jeter varnosti in učinkovitosti raltegravirja niso dokazali. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je zato treba raltegravir uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih z že obstoječo okvaro jeter, vključno s kroničnim hepatitisom, so bile nepravilnosti delovanja jeter med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogostejše. Te bolnike je treba spremljati v skladu z običajno prakso. Če se pri takšnih bolnikih pojavijo znaki poslabšanja bolezni jeter, je treba razmisliti o začasni ali trajni prekinitvi zdravljenja.

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali kroničnim hepatitisom C, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja večje tveganje za pojav resnih in potencialno smrtnih neželenih učinkov na jetra.

## Osteonekroza

Čeprav so vzroki za osteonekrozo različni (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo in višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali še posebej pri bolnikih z napredovalo okužbo z boleznijo HIV in/ali pri dolgotrajnem kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju. Bolnikom je treba pojasniti, da morajo v primeru pojava bolečine v sklepih, okorelosti sklepov ali težav pri gibanju poiskati zdravniško pomoč.

## Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - *combination antiretroviral therapy*) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resno klinično stanje ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne okužbe z mikobakterijami in pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jiroveci* (prej znana kot *Pneumocystis carinii*). Kakršne koli simptome vnetja je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

## Antacidi

Pri sočasni uporabi raltegravirja z aluminijevimi in magnezijevimi antacidi je prišlo do zmanjšanja plazemske koncentracije raltegravirja. Sočasna uporaba raltegravirja z aluminijevimi in/ali magnezijevimi antacidi ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

## Rifampicin

Pri sočasni uporabi raltegravirja in močnih induktorjev uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1 (npr. rifampicin) je potrebna previdnost. Rifampicin zmanjša plazemske vrednosti raltegravirja, vpliv na učinkovitost raltegravirja pa ni znan. Če je sočasno zdravljenje z rifampicinom nujno potrebno, je treba pri odraslih razmisliti o podvojitvi odmerka raltegravirja. Na voljo ni nobenih podatkov za navodila pri sočasni uporabi raltegravirja z rifampicinom pri bolnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.5).

## Miopatija in rabdomioliza

Poročali so o pojavu miopatije in rabdomiolize. Pri bolnikih, ki so že kdaj imeli miopatijo ali rabdomiolizo, in bolnikih, ki imajo kateri koli predispozicijski dejavnik, vključno z zdravljenjem z drugimi zdravili, ki so povezana z njima, je treba zdravilo uporabljati previdno (glejte poglavje 4.8).



## Hude kožne in preobčutljivostne reakcije

Poročali so o hudih, potencialno življenjsko nevarnih kožnih reakcijah in kožnih reakcijah s smrtnim izidom pri bolnikih, ki so jemali raltegravir, v večini primerov skupaj z drugimi zdravili, povezanimi s takšnimi reakcijami. To vključuje primere Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize. Poročali so tudi o preobčutljivostnih reakcijah, za katere so bili značilni izpuščaji, sistemski znaki in včasih moteno delovanje organov, vključno z odpovedjo jeter. Če se pojavijo znaki ali simptomi hudih kožnih reakcij ali preobčutljivostnih reakcij (npr. hud izpuščaj ali izpuščaj, ki ga spremlja zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepih, mehurji, spremembe v ustih, konjunktivitis, edem obraza, hepatitis, eozinofilija, angioedem, lahko pa tudi drugi), takoj prenehajte zdravljenje z raltegravirjem in drugimi zdravili, ki bi tudi lahko bila vzrok za to. Spremljati je treba klinično stanje (vključno z jetrnimi aminotransferazami) in uvesti ustrezno zdravljenje. Odlašanje s prenehanjem uporabe raltegravirja ali drugih zadevnih zdravil po pojavu hudega izpuščaja lahko povzroči življenjsko nevarne reakcije.

### Izpuščaji

Izpuščaji se je pogosteje pojavil pri že zdravljenih bolnikih, ki so prejeli raltegravir in darunavir, kot pri bolnikih, ki so prejeli raltegravir brez darunavirja ali darunavir brez raltegravirja (glejte poglavje 4.8).

### Žvečljiva tableta – 25 mg

#### Fruktoza

To zdravilo vsebuje do 0,54 mg fruktoze na tableto.  
Fruktoza lahko poškoduje zobe.

#### Sorbitol

To zdravilo vsebuje do 1,5 mg sorbitola (E 420) na tableto.  
Sorbitol v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

#### Aspartam

To zdravilo vsebuje aspartam (E 951), vir fenilalanina. Ena 25 mg žvečljiva tableta vsebuje do 0,47 mg aspartama, kar ustreza do 0,05 mg fenilalanina. Lahko škoduje bolnikom, ki imajo fenilketonurijo.

#### Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

#### Saharoza

To zdravilo vsebuje do 3,5 mg saharoze v eni 25 mg žvečljivi tableti.  
Lahko škoduje zobem.  
Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

### Žvečljiva tableta – 100 mg

#### Fruktoza

To zdravilo vsebuje do 1,07 mg fruktoze na tableto.  
Fruktoza lahko poškoduje zobe.

### Sorbitol

To zdravilo vsebuje do 2,9 mg sorbitola (E 420) na tableto. Sorbitol v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

### Aspartam

To zdravilo vsebuje aspartam (E 951), vir fenilalanina. Ena 100 mg žvečljiva tableta vsebuje do 0,93 mg aspartama, kar ustreza do 0,10 mg fenilalanina. Lahko škoduje bolnikom, ki imajo fenilketonurijo.

### Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### Saharoza

To zdravilo vsebuje do 7 mg saharoze v eni 100 mg žvečljivi tableti. Lahko škoduje zobem. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije *in vitro* kažejo, da raltegravir ni substrat za encime citokroma P450 (CYP), ne zavira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A, ne zavira UDP glukuronoziltransferaz (UGT) 1A1 in 2B7, ne inducira CYP3A4 in ne zavira s P-glikoproteinom posredovanega transporta. Na osnovi teh podatkov ne pričakujemo, da bi raltegravir vplival na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati za te encime ali P-glikoprotein.

Na osnovi *in vitro* ter *in vivo* študij se raltegravir v glavnem izloča s presnavljanjem z glukuronidacijo z UGT1A1.

Farmakokinetika raltegravirja se znatno razlikuje tako med različnimi bolniki kot pri posameznem bolniku.

### Vpliv raltegravirja na farmakokinetiko drugih zdravil

V študijah medsebojnega delovanja raltegravir ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko etravirina, maraviroka, tenofoviridizoproksil fumarata, hormonskih kontraceptivov, metadona, midazolama ali boceprevirja.

V nekaterih študijah je sočasna uporaba raltegravirja z darunavirjem povzročila zmerno zmanjšanje plazemske koncentracije darunavirja. Mehanizem tega učinka ni znan. Vendar pa kaže, da vpliv raltegravirja na plazemske koncentracije darunavirja ni klinično pomemben.

### Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko raltegravirja

Glede na to, da se raltegravir v glavnem presnavlja preko UGT1A1, je pri sočasni uporabi raltegravirja in močnih induktorjev UGT1A1 (npr. rifampicina) potrebna previdnost. Rifampicin zmanjša plazemske vrednosti raltegravirja, vpliv na učinkovitost raltegravirja pa ni znan. Če je sočasno zdravljenje nujno potrebno, je treba pri odraslih razmisliti o podvojitvi odmerka raltegravirja. Na voljo ni nobenih podatkov za navodila pri sočasni uporabi raltegravirja z rifampicinom pri bolnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.4). Vpliv drugih močnih induktorjev encimov, ki presnavljajo zdravila, kot sta fenitoin in fenobarbital, na UGT1A1 ni znan. Manj močne induktorje (npr. efavirenz, nevirapin,

etravirin, rifabutin, glukokortikoide, šentjanževko, pioglitazon) se lahko uporablja skupaj s priporočenim odmerkom raltegravirja.

Pri sočasni uporabi raltegravirja in zdravil, ki so znani močni zaviralci UGT1A1 (npr. atazanavir), se lahko povečajo plazemske koncentracije raltegravirja. Tudi manj močni zaviralci UGT1A1 (npr. indinavir, sakvinavir) lahko povečajo koncentracijo raltegravirja v plazmi, vendar v manjši meri kot atazanavir. Tudi tenofoviridizoproksil fumarat lahko poveča plazemske koncentracije raltegravirja, vendar pa mehanizem tega učinka ni znan (glejte preglednico 3). V kliničnih preskušanjih je velik delež bolnikov v sklopu optimiziranega osnovnega zdravljenja (OBT - *optimized background therapy*) uporabljal atazanavir in/ali tenofoviridizoproksil fumarat, zdravili, ki povečata plazemske koncentracije raltegravirja. Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem in/ali tenofoviridizoproksil fumaratom, je bil profil neželenih učinkov na splošno podoben kot pri bolnikih, ki se niso zdravili s tema zdraviloma, zato prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pri sočasni uporabi raltegravirja z antacidi, ki vsebujejo dvovalentne kovinske katione, se lahko zaradi kelacije zmanjša absorpcija raltegravirja, kar vodi do zmanjšane koncentracije raltegravirja v plazmi. Jemanje aluminijevih in magnezijevih antacidov v roku 6 ur pred ali po zaužitju raltegravirja pomembno zmanjša plazemsko koncentracijo raltegravirja. Zato sočasna uporaba raltegravirja z antacidi, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij, ni priporočljiva. Sočasna uporaba raltegravirja z antacidom, ki vsebuje kalcijev karbonat, je zmanjšala plazemsko koncentracijo raltegravirja, vendar se ta interakcija ne smatra kot klinično pomembna. Zato pri sočasni uporabi raltegravirja z antacidi, ki vsebujejo kalcijev karbonat, odmerka ni potrebno prilagoditi.

Pri sočasni uporabi raltegravirja z drugimi zdravili, ki zvišujejo želodčni pH (npr. omeprazol in famotidin), se lahko poveča delež absorpcije raltegravirja in lahko pride do zvišane plazemske koncentracije raltegravirja (glejte preglednico 3). Varnostni profili pri podskupini bolnikov v kliničnih preskušanjih faze III, ki so prejeli zaviralce protonske črpalke ali antagonistov histaminskih receptorjev H<sub>2</sub>, so bili primerljivi s tistimi pri bolnikih, ki teh zdravil niso prejeli. Pri uporabi zaviralcev protonske črpalke ali antagonistov histaminskih receptorjev H<sub>2</sub> zato prilagajanje odmerka ni potrebno.

Vse študije medsebojnega delovanja so bile izvedene pri odraslih.

### Preglednica 3

#### Podatki o farmakokinetičnih interakcijah pri odraslih

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija (mehanizem, če je znan)	Priporočila za sočasno uporabo
<b>PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA</b>		
<i>Zaviralci proteaz (PI)</i>		
<b>atazanavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↑ 77 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 24 %  (zaviranje UGT1A1)	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.
<b>tipranavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 55 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (indukcija UGT1A1)	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.
<i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</i>		
<b>efavirenz</b> (raltegravir 400 mg enkratni odmerek)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 21 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (indukcija UGT1A1)	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija (mehanizem, če je znan)	Priporočila za sočasno uporabo
<b>etravirin</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 34 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (indukcija UGT1A1)  etravirin AUC ↑ 10 % etravirin C <sub>12ur</sub> ↑ 17 % etravirin C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Odmerka raltegravirja ali etravirina ni treba prilagajati.
<i>Nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze</i>		
<b>tenofovirdizoproksil fumarat</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↑ 49 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↑ 3 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (mehanizem interakcije ni znan)  tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C <sub>24ur</sub> ↓ 13 % tenofovir C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Odmerka raltegravirja ali tenofovirdizoproksil fumarata ni treba prilagajati.
<i>Inhibitorji CCR5</i>		
<b>maravirok</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 28 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 33 %  (mehanizem interakcije ni znan)  maravirok AUC ↓ 14 % maravirok C <sub>12ur</sub> ↓ 10 % maravirok C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Odmerka raltegravirja ali maraviroka ni treba prilagajati.
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HCV</b>		
<i>Zaviralci NS3/4A proteaz (PI)</i>		
<b>boceprevir</b> (raltegravir 400 mg enkratni odmerek)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 25 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (mehanizem interakcije ni znan)	Odmerka raltegravirja ali boceprevirja ni treba prilagajati.
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB</b>		
<i>Učinkovine za zdravljenje okužb z mikobakterijami</i>		
<b>rifampicin</b> (raltegravir 400 mg enkratni odmerek)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 61 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (indukcija UGT1A1)	Rifampicin zmanjša plazemske koncentracije raltegravirja. Če je sočasna uporaba rifampicina nujna, je treba razmisliti o podvojitvi odmerka raltegravirja (glejte poglavje 4.4).

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija (mehanizem, če je znan)	Priporočila za sočasno uporabo
<b>SEDATIVI</b>		
<b>midazolam</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Odmerka raltegravirja ali midazolama ni treba prilagajati.  Ti rezultati kažejo, da raltegravir ne inducira in ne zavira CYP3A4. Vpliva raltegravirja na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati za CYP3A4, se tako ne pričakuje.
<b>ANTACIDI S KOVINSKIMI KATIONI</b>		
<b>antacid z magnezijem in aluminijem hidroksidom</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 63 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 44 %  <u>2 uri pred raltegravirjem</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 56 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 51 %  <u>2 uri po raltegravirju</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 57 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 24 %  <u>6 ur pred raltegravirjem</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 50 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  <u>6 ur po raltegravirju</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 49 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  (kelacija kovinskih kationov)	Antacidi z aluminijem in magnezijem zmanjšajo plazemske koncentracije raltegravirja. Sočasna uporaba raltegravirja z antacidi, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij, ni priporočljiva.
<b>antacid s kalcijem karbonatom</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 32 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 52 %  (kelacija kovinskih kationov)	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.
<b>Drugi KOVINSKI KATIONI</b>		
<b>železove soli</b>	Pričakovano: raltegravir AUC ↓  (kelacija kovinskih kationov)	Pričakovati je, da sočasno dajanje železovih soli zmanjša plazemske koncentracije raltegravirja; omejitev tega učinka se lahko omogoči tako, da med jemanjem železovih soli in uporabo raltegravirja mineta vsaj dve uri.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija (mehanizem, če je znan)	Priporočila za sočasno uporabo
<b>ANTAGONISTI HISTAMINSKIH RECEPTORJEV H<sub>2</sub> IN ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE</b>		
<b>omeprazol</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↑ 24 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 51 %  (povečana topnost)	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.
<b>famotidin</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↑ 6 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 60 %  (povečana topnost)	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.
<b>HORMONSKI KONTRACEPTIVI</b>		
<b>etinilestradiol</b> <b>norelgestromin</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	etinilestradiol AUC ↓ 2 % etinilestradiol C <sub>max</sub> ↑ 6 % norelgestromin AUC ↑ 14 % norelgestromin C <sub>max</sub> ↑ 29 %	Odmerka raltegravirja ali hormonskih kontraceptivov (estrogenskih in/ali progesteronskih) ni treba prilagajati.
<b>OPIOIDNI ANALGETIKI</b>		
<b>metadon</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	metadon AUC ↔ metadon C <sub>max</sub> ↔	Odmerka raltegravirja ali metadona ni treba prilagajati.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Ni podatkov o uporabi raltegravir žvečljivih tablet pri nosečnicah. Večje število podatkov o uporabi raltegravirja 400 mg dvakrat na dan v prvem trimesečju pri nosečnicah (več kot 1.000 predvidenih izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na njegovo malformacijsko toksičnost. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Manjše število podatkov o uporabi raltegravirja 400 mg dvakrat na dan v drugem in/ali tretjem trimesečju pri nosečnicah (med 300 in 1.000 predvidenih izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na povečano tveganje za njegovo fetoneonatalno toksičnost.

Raltegravir žvečljive tablete se lahko med nosečnostjo uporablja samo, če pričakovana korist upravičuje morebitno tveganje za plod. Za priporočila o odmerjanju glejte poglavje 4.2.

*Register nosečnic, ki so se med nosečnostjo zdravile s protiretrovirusnimi zdravili*

Za spremljanje izidov nosečnosti (izidov za mater in plod) pri bolnicah, ki so med nosečnostjo namenoma jemale raltegravir, je bil vzpostavljen register nosečnic, ki so se med nosečnostjo zdravile s protiretrovirusnimi zdravili. Zdravnike prosimo, da takšne bolnice zabeležijo v ta register.

Pri odločanju o uporabi protiretrovirusnih zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri nosečnicah in s tem o zmanjševanju tveganja za prenos virusa HIV na novorojenca je za opredelitev varnosti za plod praviloma treba upoštevati podatke iz študij na živalih kot tudi klinične izkušnje pri nosečnicah.

##### Dojenje

Raltegravir/presnovki se v materino mleko izločajo v tolikšnem obsegu, da je možen učinek na dojene novorojence/otroke. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje raltegravirja/presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

#### Plodnost

Vpliva na plodnost pri samcih in samicah podgan pri odmerkih do 600 mg/kg/dan, ki so povzročili 3-krat višjo izpostavljenost kot pri priporočenem odmerku za človeka, niso opazili.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z režimom, ki je vseboval raltegravir, so poročali o pojavu omotice. Omotica lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

V randomiziranih kliničnih preskušanjih so raltegravir 400 mg dvakrat na dan dajali v kombinaciji s fiksnimi ali optimiziranimi osnovnimi režimi zdravljenja predhodno nezdravljenim (n = 547) in predhodno zdravljenim (n = 462) odraslim do 96 tednov. Nadaljnjih 531 predhodno nezdravljenih odraslih je prejelo raltegravir 1.200 mg enkrat na dan z emtricitabinom in tenofovirdizoproksil fumaratom do 96 tednov. Glejte poglavje 5.1.

Neželeni učinki med zdravljenjem, o katerih so najpogosteje poročali, so bili glavobol, navzea in bolečine v trebuhu. Resna neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali, sta bila sindrom imunske obnove in izpuščaj. V kliničnih preskušanjih so bile stopnje prekinitve zdravljenja z raltegravirjem zaradi neželenih učinkov 5 % ali manj.

Resen neželeni učinek, o katerem so občasno poročali v obdobju trženja 400 mg odmerka raltegravirja dvakrat na dan, je bila rabdomioliza.

##### Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Spodaj so po organskih sistemih naštetih neželeni učinki, ki so bili po oceni raziskovalcev vzročno povezani z raltegravirjem (samim ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili), kot tudi neželeni učinki poročani v obdobju trženja zdravila. Pogostnost je navedena kot pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki raltegravir (sam ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili)</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	genitalni herpes, folikulitis, gastroenteritis, herpes simpleks, okužba s herpes virusom, herpes zoster, gripa, absces bezgavk, molluscum contagiosum, nazofaringitis, okužba zgornjih dihalnih poti
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	občasni	kožni papilom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	anemija, anemija zaradi pomanjkanja železa, bolečina v bezgavkah, limfadenopatija, nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	občasni	sindrom imunske obnove, preobčutljivost na zdravilo, preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšanje apetita

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki raltegravir (sam ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili)</b>
	občasni	kaheksija, sladkorna bolezen, dislipidemija, hiperholesterolemija, hiperglikemija, hiperlipidemija, hiperfagija, povečan apetit, polidipsija, motnja prerazporeditve telesnega maščevja
Psihiatrične motnje	pogosti	nenormalne sanje, nespečnost, nočne more, nenormalno obnašanje, depresija
	občasni	duševne motnje, poskus samomora, anksioznost, stanje zmedenosti, depresivno razpoloženje, huda oblika depresije, nespečnost srednje faze, sprememba razpoloženja, panični napad, motnje spanja, samomorilne misli, samomorilno vedenje (predvsem pri bolnikih, ki so v preteklosti že kdaj imeli psihiatrične motnje)
Bolezni živčevja	pogosti	omotica, glavobol, psihomotorična hiperaktivnost
	občasni	amnezija, sindrom karpalnega kanala, kognitivne motnje, motnje pozornosti, posturalna omotica, motnje okušanja, hipersomnija, hipestezija, letargija, motnje spomina, migrena, periferna nevropatija, parestezija, zaspanost, tenzijski glavobol, tremor, slaba kakovost spanca
Očesne bolezni	občasni	motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	vertoglavica
	občasni	tinitus
Srčne bolezni	občasni	palpitacije, sinusna bradikardija, ventrikularne ekstrasistole
Žilne bolezni	občasni	naval vročine, hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	disfonija, epistaksa, kongestija nosu
Bolezni prebavil	pogosti	napihnjenost trebuha, bolečine v trebuhu, driska, flatulenca, navzea, bruhanje, dispepsija
	občasni	gastritis, nelagodje v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, občutljivost v trebuhu, anorektalno nelagodje, zaprtje, suha usta, nelagodje v epigastriju, erozivni duodenitis, spahovanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, gingivitis, glositis, odinofagija, akutni pankreatitis, peptični ulkus, krvavitev iz danke
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	hepatitis, jetrna steatoza, alkoholni hepatitis, odpoved jeter



<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki raltegravir (sam ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili)</b>
Bolezni kože in podkožja	pogosti  občasni	izpuščaj  akne, alopecija, akneiformen dermatitis, suha koža, eritem, upadlost obraza, hiperhidroza, lipoatrofija, pridobljena lipodistrofija, lipohipertrofija, nočno znojenje, prurigo, pruritus, generaliziran pruritus, makularen izpuščaj, makulo-papulozen izpuščaj, pruritičen izpuščaj, poškodbe kože, urtikarija, kseroderma, Stevens-Johnsonov sindrom, izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (DRESS – <i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> )
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	artralgija, artritis, bolečine v hrbtu, bolečina v ledvenem predelu, mišično-skeletna bolečina, mialgija, bolečina v vratu, osteopenija, bolečina v okončini, tendinitis, rabdomioliza
Bolezni sečil	občasni	odpoved ledvic, nefritis, nefrolitiaz, nokturija, ledvična cista, okvara ledvic, tubulointersticijski nefritis
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	erektilna disfunkcija, ginekomastija, menopavzalni simptomi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti  občasni	astenija, utrujenost, pireksija  nelagodje v prsih, mrzlica, edem obraza, povečanje maščobnega tkiva, občutek živčnosti, splošno slabo počutje, submandibularna tvorba, periferni edem, bolečina
Preiskave	pogosti  občasni	zvišana alanin-aminotransferaza, atipični limfociti, zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišani trigliceridi v krvi, zvišana lipaza, zvišana pankreatična amilaza v krvi  zmanjšano absolutno število nevtrofilcev, zvišana alkalna fosfataza, znižani albumini v krvi, zvišana amilaza v krvi, zvišan bilirubin v krvi, zvišan holesterol v krvi, zvišan kreatinin v krvi, zvišana glukoza v krvi, zvišana sečnina v krvi, zvišana kreatin fosfokinaza, zvišana glukoza v krvi na tešče, prisotnost glukoze v urinu, zvišani lipoproteini velike gostote (HDL), povišano internacionalno normalizirano razmerje, zvišani lipoproteini majhne gostote (LDL), zmanjšano število trombocitov, pozitiven izvid eritrocitov v urinu, povečan obseg pasu, povečanje telesne mase, zmanjšano število belih krvnih celic
Poškodbe in zastrupitve ter postopkovni zapleti	občasni	nenamerno preveliko odmerjanje

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Pri predhodno že zdravljenih in še nezdravljenih bolnikih, pri katerih je bilo uvedeno zdravljenje z raltegravirjem v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, so poročali o pojavu rakavih obolenj. Specifična rakava obolenja so po vrsti in deležu ustrezala pričakovanim pri bolnikih z močno

imunsko pomanjkljivostjo. V teh študijah je bilo tveganje za nastanek raka v skupini, ki je prejela raltegravir, in v skupini, ki je prejela primerjalne učinkovine, podobno.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z raltegravirjem, so poročali o nenormalnih laboratorijskih vrednostih kreatin-kinaze (2.-4. stopnje). Poročali so o pojavu miopatije in rabdomiolize. Pri bolnikih, ki so že kdaj imeli miopatijo ali rabdomiolizo, in pri bolnikih, ki imajo kateri koli predispozicijski dejavnik zanj, vključno z zdravljenjem z drugimi zdravili, ki so povezana z njima, je treba zdravilo uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o primerih osteonekroze, predvsem pri bolnikih, ki so imeli splošno znane dejavnike tveganja, napredovalo bolezen HIV ali pa so se dolgotrajno zdravili s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem (CART). Pogostnost osteonekroze ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pri z virusom HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo se lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART) pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Pri vsakem od naslednjih kliničnih neželenih učinkov je bil vsaj en resen: genitalni herpes, anemija, sindrom imunske obnove, depresija, duševne motnje, poskus samomora, gastritis, hepatitis, odpoved ledvic, nenamerno preveliko odmerjanje.

V kliničnih študijah pri že zdravljenih bolnikih so ne glede na vzrok izpuščaj pogosteje opazili pri bolnikih, ki so prejeli raltegravir in darunavir, kot pri bolnikih, ki so prejeli raltegravir brez darunavirja ali darunavir brez raltegravirja. Pojavnost izpuščaja, ki je bil po oceni raziskovalca vzročno povezan z zdravilom, je bila podobna. Delež izpuščaja (ne glede na vzrok), prilagojen glede na izpostavljenost, je bil 10,9 oz. 4,2 oz. 3,8 na 100 bolnikov-let; delež z zdravilom povezanega izpuščaja pa 2,4 oz. 1,1 oz. 2,3 na 100 bolnikov-let. Izpuščaji, ki so jih opazili v kliničnih študijah, so bili po jakosti blagi do zmerni in niso vodili v prenehanje zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C*

V kliničnih preskušanjih je bilo 79 bolnikov sočasno okuženih s hepatitisom B, 84 bolnikov sočasno okuženih s hepatitisom C, in 8 bolnikov sočasno okuženih s hepatitisom B in C; zdravili so se z raltegravirjem v kombinaciji z drugimi zdravili za HIV-1. Pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C je bil varnostni profil raltegravirja na splošno podoben kot pri bolnikih brez sočasne okužbe z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C, čeprav so bili deleži nenormalnih vrednosti AST in ALT nekoliko večji v podskupini, ki je bila sočasno okužena z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C.

V 96. tednu so pri predhodno že zdravljenih bolnikih s sočasno okužbo, ki so se zdravili z raltegravirjem, o odstopanju vrednosti AST stopnje 2 ali večje od normalnih laboratorijskih vrednosti, kar predstavlja poslabšanje stopnje v primerjavi z izhodiščem, poročali pri 29 % bolnikov, o takšnem odstopanju vrednosti ALT pri 34 % bolnikov, o takšnem odstopanju vrednosti skupnega bilirubina pa pri 13 % bolnikov. Pri vseh ostalih bolnikih, ki so se zdravili z raltegravirjem, so o odstopanju vrednosti AST poročali pri 11 % bolnikov, o odstopanju vrednosti ALT pri 10 % bolnikov in o odstopanju vrednosti skupnega bilirubina pri 9 % bolnikov. V 240. tednu so pri predhodno nezdravljenih bolnikih s sočasno okužbo, ki so se zdravili z raltegravirjem, o odstopanju vrednosti AST stopnje 2 ali večje od normalnih laboratorijskih vrednosti, kar predstavlja poslabšanje stopnje v primerjavi z izhodiščem, poročali pri 22 % bolnikov, o takšnem odstopanju ALT pri 44 % bolnikov, o takšnem odstopanju vrednosti skupnega bilirubina pa pri 17 % bolnikov. Pri vseh ostalih bolnikih, ki so se zdravili z raltegravirjem, so o odstopanju vrednosti AST poročali pri 13 % bolnikov, o odstopanju vrednosti ALT pri 13 % bolnikov in o odstopanju vrednosti skupnega bilirubina pri 5 % bolnikov.

## Pediatrična populacija

### *Otroci in mladostniki, stari od 2 do 18 let*

Raltegravir so preučevali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami v študiji IMPAACT P1066 pri 126 z virusom HIV-1 okuženih otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 18 let, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi učinkovinami (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Izmed 126 bolnikov jih je 96 prejelo priporočeni odmerek raltegravirja.

Pri teh 96 otrocih in mladostnikih so bile pogostnost, vrsta in resnost z zdravilom povezanih neželenih učinkov do 48. tedna primerljive s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih.

Pri enem bolniku so se pojavili z zdravilom povezani neželeni učinki psihomotorična hiperaktivnost 3. stopnje, nenormalno obnašanje in nespečnost. Pri enem bolniku se je pojavil resen z zdravilom povezan alergijski izpuščaj 2. stopnje.

Pri enem bolniku so se pojavile z zdravilom povezane nenormalne laboratorijske vrednosti AST (4. stopnje) in ALT (3. stopnje), ki so veljale za resne.

### *Dojenčki in malčki, stari od 4 tedne do manj kot 2 leti*

Raltegravir so v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami v študiji IMPAACT P1066 preučevali tudi pri 26 z virusom HIV-1 okuženih dojenčkih in malčkih, starih od 4 tedne do manj kot 2 leti (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Pri teh 26 dojenčkih in malčkih so bile pogostnost, vrsta in resnost z zdravilom povezanih neželenih učinkov do 48. tedna primerljive s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih.

Pri enem bolniku se je pojavil resen, z zdravilom povezan, alergijski izpuščaj 3. stopnje, zaradi katerega je bilo zdravljenje prekinjeno.

### *Novorojenčki, izpostavljeni HIV-1*

V študiji IMPAACT P1110 (glejte poglavje 5.2) so bili primerni dojenčki gestacijske starosti vsaj 37 tednov in s telesno maso vsaj 2 kg. Šestnajst (16) novorojenčkov je v prvih 2 tednih življenja prejelo 2 odmerka zdravila ISENTRESS, 26 novorojenčkov pa je 6 tednov prejelo odmerke vsak dan; vse novorojenčke so spremljali 24 tednov. Ugotovili niso nobenih z zdravilom povezanih kliničnih neželenih učinkov, zabeležili pa so tri z zdravilom povezane laboratorijske neželene učinke (en primer prehodne nevtropenije 4. stopnje pri prejemniku sheme za preventivo prenosa z matere na otroka (PMTCT), ki je vključevala zidovudin, ter dva primera zvišanja bilirubina (enega 1. in enega 2. stopnje), za katera je bilo ocenjeno, da nista resna in nista zahtevala specifičnega zdravljenja).

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Posebne informacije o zdravljenju v primeru prevelikega odmerjanja raltegravirja niso na voljo.

V primeru prevelikega odmerjanja so primerni standardni podporni ukrepi, npr. odstranitev neabsorbiranega zdravila iz prebavil in uvedba kliničnega nadzora (vključno s spremljanjem elektrokardiograma). Po potrebi je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje. Upoštevati je treba, da je raltegravir za klinično uporabo na voljo v obliki kalijeve soli. Obseg izločanja raltegravirja s hemodializo ni znan.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci integraze, oznaka ATC: J05AJ01

#### Mehanizem delovanja

Raltegravir je zaviralec integraze in deluje proti virusu humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1) tako, da z zaviranjem integraze prepreči vgradnjo virusne DNA v celično DNA gostitelja. Raltegravir zavira katalitsko aktivnost integraze. Integraza je encim virusa HIV, ki je potreben za razmnoževanje virusa HIV. Zavrtje integraze prepreči kovalentno insercijo ali integracijo genoma virusa HIV v celični genom gostitelja. Genomi virusa HIV, ki se ne morejo integrirati, ne morejo neposredno proizvajati novih kužnih virusnih delcev in tako se z zavrtjem integracije prepreči nadaljnje širjenje virusne okužbe.

#### Protivirusna aktivnost *in vitro*

Na celičnih kulturah humanih T-limfoidnih celic, okuženih z za celično linijo prilagojeno varianto virusa HIV-1 H9IIB, je raltegravir v koncentracijah  $31 \pm 20$  nM povzročil 95 % inhibicijo ( $IC_{95}$ ) replikacije virusa HIV-1 (v primerjavi z netretiranimi, z virusom okuženimi kulturami). Poleg tega je raltegravir zaviral razmnoževanje virusa v kulturah z mitogenom aktiviranih humanih perifernih monocitov, okuženih z različnimi, predvsem kliničnimi izolati virusa HIV-1, vključno z izolati 5 podtipov, razen podtipa B, in izolati, odpornimi na zaviralce reverzne transkriptaze in zaviralce proteaze. V enem infekcijskem ciklu je raltegravir inhibiral okužbo 23 HIV izolatov, ki so predstavljali 5 podtipov, razen podtipa B, in 5 cirkulirajočih rekombinantnih oblik z vrednostmi  $IC_{50}$  od 5 do 12 nM.

#### Odpornost

Večina virusov, izoliranih pri bolnikih, ki se na zdravljenje z raltegravirjem niso odzvali, je imela visoko stopnjo odpornosti na raltegravir, ki je bila posledica pojava dveh ali več mutacij v integrazi. Pri večini so bile prisotne mutacije aminokislina 155 (N155 sprememba na H), aminokislina 148 (Q148 sprememba na H, K ali R) ali aminokislina 143 (Y143 sprememba na H, C ali R) skupaj s še eno ali več dodatnimi mutacijami integraze (npr. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mutacije so zmanjšale občutljivost virusa za raltegravir. Z dodatnimi mutacijami se je občutljivost za raltegravir še dodatno zmanjšala. Dejavniki, ki zmanjšajo verjetnost pojava odpornosti, vključujejo manjše izhodiščno virusno breme in uporabo drugih aktivnih protiretrovirusnih zdravil. Mutacije, povezane z odpornostjo proti raltegravirju, so običajno povezane tudi z odpornostjo proti zaviralcu prenosa zapisa integraze elvitegravirju. Mutacije aminokislina 143 so povezane z večjo odpornostjo proti raltegravirju kot elvitegravirju, mutacija E92Q pa je povezana z večjo odpornostjo proti elvitegravirju kot raltegravirju. Virusi z mutacijo aminokislina 148 skupaj z eno ali več drugimi mutacijami, povezanimi z odpornostjo proti raltegravirju, so lahko klinično pomembno odporni tudi proti dolutegravirju.

#### Klinične izkušnje

Dokaz za učinkovitost raltegravirja temelji na analizi podatkov iz obdobja 96 tednov dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanj (BENCHMRK 1 in BENCHMRK 2, protokol 018 in 019) pri z virusom HIV-1 okuženih odraslih bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s protiretrovirusnimi učinkovinami, in na analizi podatkov iz obdobja 240 tednov randomiziranega, dvojno slepega, z učinkovino nadzorovanega preskušanja (STARTMRK, protokol 021) pri z virusom HIV-1 okuženih odraslih bolnikih, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi učinkovinami.

## Učinkovitost

### *Predhodno že zdravljeni odrasli bolniki*

Študiji BENCHMRK 1 in BENCHMRK 2 (multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani preskušanci) sta vrednotili varnost in protiretrovirusno učinkovitost raltegravirja v odmerku 400 mg dvakrat na dan pri z virusom HIV okuženih bolnikih, starih 16 let ali starejših, z dokazano odpornostjo na vsaj 1 zdravilo iz vsake od 3 skupin protiretrovirusnih zdravil (NRTI-ji, NNRTI-ji in PI-ji) v primerjavi s placebom v kombinaciji z optimiziranim osnovnim zdravljenjem (OBT - *optimized background therapy*). Pred randomizacijo so raziskovalci določili OBT na osnovi bolnikovega predhodnega zdravljenja in na osnovi testiranja genotipske in fenotipske odpornosti virusa.

Pri bolnikih v skupini, ki je prejela raltegravir v odmerku 400 mg dvakrat na dan, in bolnikih v skupini, ki je prejela placebo, so bile demografske značilnosti (spol, starost in rasa) ter izhodiščne značilnosti primerljive. Bolniki so se predhodno zdravili z 12 protiretrovirusnimi zdravili (mediana vrednost), zdravljenje pa je trajalo 10 let (mediana vrednost). Bolniki so se v sklopu optimiziranega osnovnega zdravljenja zdravili s 4 protiretrovirusnimi zdravili (mediana vrednost).

### *Rezultati 48-tedenske in 96-tedenske analize*

V preglednici 4 so prikazani dolgotrajni izidi (po 48 in 96 tednih) zdravljenja s priporočenim odmerkom raltegravirja v odmerku 400 mg dvakrat na dan iz združenih študij BENCHMRK 1 in BENCHMRK 2.

## Preglednica 4

### Rezultati učinkovitosti po 48 in 96 tednih zdravljenja

združeni podatki študij BENCHMRK 1 in 2 parameter	48 tednov		96 tednov	
	raltegravir 400 mg dvakrat na dan + OBT (n = 462)	placebo + OBT (n = 237)	raltegravir 400 mg dvakrat na dan + OBT (n = 462)	placebo + OBT (n = 237)
<b>odstotek HIV-RNA &lt; 400 kopij/ml (95-odstotni IZ)</b>				
vsi bolniki <sup>†</sup>	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 kopij/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 kopij/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
število celic CD4 ≤ 50 celic/mm <sup>3</sup>	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 in ≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 celic/mm <sup>3</sup>	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
rezultat občutljivosti (GSS) <sup>§</sup>				
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 in več	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
<b>odstotek HIV-RNA &lt; 50 kopij/ml (95-odstotni IZ)</b>				
vsi bolniki <sup>†</sup>	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 kopij/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 kopij/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
število celic CD4 ≤ 50 celic/mm <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 in ≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 celic/mm <sup>3</sup>	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
rezultat občutljivosti (GSS) <sup>§</sup>				
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)

združeni podatki študij BENCHMRK 1 in 2 parameter	48 tednov		96 tednov	
	raltegravir 400 mg dvakrat na dan + OBT (n = 462)	placebo + OBT (n = 237)	raltegravir 400 mg dvakrat na dan + OBT (n = 462)	placebo + OBT (n = 237)
2 in več	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
<b>povprečna sprememba števila CD4 celic (95-odstotni IZ), celice/mm<sup>3</sup></b>				
Vsi bolniki <sup>‡</sup>	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 kopij/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 kopij/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
število celic CD4 ≤ 50 celic/mm <sup>3</sup>	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 in ≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 celic/mm <sup>3</sup>	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
rezultat občutljivosti (GSS) <sup>§</sup>				
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 in več	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

<sup>†</sup> Nedokončano zdravljenje je označeno kot neuspešno: zdravljenje pri bolnikih, ki so predčasno prenehali z zdravljenjem, je tako označeno kot neuspešno. Naveden je odstotek bolnikov z odzivom in pripadajoči 95-odstotni interval zaupanja.

<sup>‡</sup> Pri analizi po prognostičnih faktorjih je virološki neuspeh opredeljen od vrednosti < 400 in 50 kopij/ml naprej. Pri povprečni spremembi števila celic CD4 je virološki neuspeh opredeljen od izhodišča naprej.

<sup>§</sup> Rezultat genotipske občutljivosti (GSS; "Genotypic Sensitivity Score") je definiran kot skupno število peroralnih protiretrovirusnih zdravil pri optimiziranem osnovnem zdravljenju na katera so bili izolati virusa pri testiranju genotipske odpornosti genotipsko občutljivi. Pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z enfuvirtidom, je uporaba enfuvirtida pri optimiziranem osnovnem zdravljenju pri GSS označena kot uporaba aktivnega zdravila. Podobno je uporaba darunavirja pri optimiziranem osnovnem zdravljenju pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z darunavirjem, označena kot uporaba enega od aktivnih zdravil.

Raltegravir je dosegel virološke odzive (z uporabo metode nedokončanje = neuspeh) HIV RNA < 50 kopij/ml pri 61,7 % bolnikov po 16 tednih, pri 62,1 % po 48 tednih in pri 57,0 % po 96 tednih. Nekaterim bolnikom se je med 16. in 96. tednom pojavil virusni preobrat. Med dejavniki, povezanimi z neuspehom, so visoko izhodiščno virusno breme in OBT, ki ni vključevalo vsaj enega močnega aktivnega sredstva.

#### Prehod na raltegravir

V študijah SWITCHMRK 1 in 2 (protokola 032 & 033) so ovrednotili bolnike, okužene s HIV, ki so bili na supresivni terapiji (HIV RNA < 50 kopij/ml, stabilen režim > 3 mesece), in sicer 2 tableti z 200 mg lopinavirja (+) in 50 mg ritonavirja dvakrat na dan ter vsaj 2 nukleozidna zaviralca reverzne transkriptaze, in ki so jih randomizirali 1:1, tako da so nadaljevali z jemanjem po 2 tableti z lopinavirjem (+) ritonavirjem dvakrat na dan (n = 174 oz. n = 178) ali pa so lopinavir (+) ritonavir zamenjali z raltegravirjem v odmerku 400 mg dvakrat na dan (n = 174 oz. n = 176). Bolniki z virološkim neuspehom v preteklosti niso bili izključeni. Število predhodnih protiretrovirusnih terapij ni bilo omejeno.

Ti študiji sta bili prekinjeni, potem ko primarna analiza učinkovitosti v 24. tednu ni pokazala, da raltegravir ni slabši v primerjavi z lopinavirjem (+) ritonavirjem. V obeh študijah se je v 24. tednu supresija HIV RNA na manj kot 50 kopij/ml ohranila pri 84,4 % bolnikov v skupini, ki je prejela raltegravir, in pri 90,6 % bolnikov v skupini, ki je prejela lopinavir (+) ritonavir (z uporabo metode nedokončanje = neuspeh). Glede potrebe po uporabi raltegravirja skupaj z dvema drugima učinkovinama glejte poglavje 4.4.

#### Predhodno nezdravljeni odrasli bolniki

V preskušanju STARTMRK (multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano preskušanje) pri predhodno nezdravljenih s HIV okuženih bolnikih s HIV RNA > 5.000 kopij/ml so ocenjevali varnost in protiretrovirusno aktivnost raltegravirja v odmerku 400 mg dvakrat na dan v

primerjavi z efavirenzem v odmerku 600 mg pred spanjem, v kombinaciji z emtricitabinom (+) tenofoviridizoproksil fumaratom. Stratifikacija randomiziranih bolnikov je bila izvedena na osnovi vrednosti HIV RNA ( $\leq 50.000$  kopij/ml in  $> 50.000$  kopij/ml) in hepatitis B ali C statusa (pozitiven ali negativen).

Demografske (spol, starost in rasa) in izhodiščne značilnosti bolnikov so bile med skupino, ki je prejela raltegravir v odmerku 400 mg dvakrat na dan, in skupino, ki je prejela efavirenz v odmerku 600 mg pred spanjem, primerljive.

#### Rezultati 48-tedenske in 240-tedenske analize

Pri upoštevanju učinkovitosti kot primarnega opazovanega dogodka je bil delež bolnikov, ki so dosegli HIV RNA  $< 50$  kopij/ml v 48. tednu, v skupini, ki je prejela raltegravir 241/280 (86,1 %), v skupini, ki je prejela efavirenz pa 230/281 (81,9 %). Razlika v zdravljenju (raltegravir - efavirenz), ki je bila 4,2 % pri upoštevanju 95-odstotnega intervala zaupanja (-1,9, 10,3), je pokazala, da raltegravir ni inferioren v primerjavi z efavirenzem (p-vrednost za neinferiornost  $< 0,001$ ). Razlika v zdravljenju (raltegravir - efavirenz) v 240. tednu je bila 9,5 % pri upoštevanju 95-odstotnega intervala zaupanja (1,7, 17,3). Rezultati po 48. in 240. tednih preskušanja STARTMRK so za bolnike, ki so prejeli priporočeni odmerek 400 mg raltegravirja dvakrat na dan, prikazani v preglednici 5.

### Preglednica 5 Rezultati učinkovitosti po 48 in 240 tednih zdravljenja

študija STARTMRK parameter	48 tednov		240 tednov	
	raltegravir 400 mg dvakrat na dan (n = 281)	efavirenz 600 mg pred spanjem (n = 282)	raltegravir 400 mg dvakrat na dan (n = 281)	efavirenz 600 mg pred spanjem (n = 282)
<b>odstotek HIV-RNA <math>&lt; 50</math> kopij/ml (95-odstotni IZ)</b>				
vsi bolniki <sup>†</sup>	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA $> 100.000$ kopij/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
$\leq 100.000$ kopij/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
število celic CD4 $\leq 50$ celic/mm <sup>3</sup>	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
$> 50$ in $\leq 200$ celic/mm <sup>3</sup>	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
$> 200$ celic/mm <sup>3</sup>	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
virusni podtip B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
virusni podtipi, razen B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
<b>povprečna sprememba števila CD4 celic (95-odstotni IZ), celice/mm<sup>3</sup></b>				
vsi bolniki <sup>‡</sup>	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA $> 100.000$ kopij/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
$\leq 100.000$ kopij/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
število celic CD4 $\leq 50$ celic/mm <sup>3</sup>	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
$> 50$ in $\leq 200$ celic/mm <sup>3</sup>	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
$> 200$ celic/mm <sup>3</sup>	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
virusni podtip B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
virusni podtipi, razen B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

<sup>†</sup> Nedokončano zdravljenje je označeno kot neuspešno: zdravljenje pri bolnikih, ki so predčasno prenehali z zdravljenjem, je tako označeno kot neuspešno. Naveden je odstotek bolnikov z odzivom in pripadajoči 95-odstotni interval zaupanja.

<sup>‡</sup> Pri analizi po prognostičnih faktorjih je virološki neuspeh opredeljen od vrednosti  $< 50$  in 400 kopij/ml naprej. Pri povprečni spremembi števila celic CD4 je virološki neuspeh opredeljen od izhodišča naprej.

Opombe: Analiza temelji na vseh razpoložljivih podatkih.

Raltegravir in efavirenz so dajali z emtricitabinom (+) tenofoviridizoproksil fumaratom.

## Pediatrična populacija

### Otroci in mladostniki, stari od 2 do 18 let

Študija IMPAACT P1066 je odprto multicentrično preskušanje faze I/II za ovrednotenje farmakokinetičnega profila, varnosti, tolerabilnosti in učinkovitosti raltegravirja pri otrocih, okuženih z virusom HIV. Ta študija je vključevala 126 že zdravljenih otrok in mladostnikov, starih od 2 do 18 let. Bolnike so razvrstili glede na starost, najprej so vključili mladostnike in nato vedno mlajše otroke. Bolniki so prejeli zdravilo v obliki 400 mg tablet (od 6 do 18 let) ali v obliki žvečljivih tablet (od 2 do manj kot 12 let). Raltegravir so prejeli poleg optimiziranega osnovnega režima zdravljenja.

Začetna stopnja za določitev odmerka je vključevala ovrednotenje obsežne farmakokinetike. Izbira odmerka je temeljila na doseganju podobne plazemske izpostavljenosti raltegravirju in podobne najmanjše koncentracije kot pri odraslih in na sprejemljivi kratkoročni varnosti. Po izbiri odmerka so bili za oceno dolgotrajne varnosti, tolerabilnosti in učinkovitosti vključeni dodatni bolniki. Izmed 126 bolnikov jih je 96 prejelo priporočeni odmerek raltegravirja (glejte poglavje 4.2).

### Preglednica 6

#### Izhodiščne značilnosti in rezultati učinkovitosti v 24. in 48. tednu v študiji IMPAACT P1066 (od 2 do 18 let starosti)

parameter	populacija, ki je prejela končni odmerek	
	n = 96	
<b>demografski podatki</b>		
starost (leta), mediana [interval]	13 [2 – 18]	
moški spol	49 %	
rasa		
kavkazijska	34 %	
črna	59 %	
<b>izhodiščne značilnosti</b>		
HIV-1 RNA v plazmi (log <sub>10</sub> kopij/ml), povprečje [interval]	4,3 [2,7 - 6]	
število CD4 celic (celic/mm <sup>3</sup> ), mediana [interval]	481 [0 – 2361]	
odstotek CD4 celic, mediana [interval]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-1 RNA > 100.000 kopij/ml	8 %	
CDC HIV kategorija B ali C	59 %	
<b>predhodna uporaba protiretrovirusnih zdravil po razredih</b>		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
<b>odziv</b>	<b>24. teden</b>	<b>48. teden</b>
dosežen $\geq 1$ log <sub>10</sub> padec HIV RNA od izhodišča ali < 400 kopij/ml	72 %	79 %
dosežena HIV RNA < 50 kopij/ml	54 %	57 %
povprečno povečanje števila CD4 celic (%) od izhodišča	119 celic/mm <sup>3</sup> (3,8 %)	156 celic/mm <sup>3</sup> (4,6 %)

### Dojenčki in malčki, stari od 4 tedne do manj kot 2 leti

Študija IMPAACT P1066 je vključevala tudi z virusom HIV okužene dojenčke in malčke, stare od 4 tedne do manj kot 2 leti, ki so se predhodno že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, in sicer preventivno za preprečevanje prenosa okužbe z matere na otroka (PMTCT) in/ali s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Raltegravir so prejeli v obliki zrnca za peroralno suspenzijo ne glede na hrano, v kombinaciji z optimiziranim osnovnim režimom, ki je pri dveh tretjinah bolnikov vključeval lopinavir in ritonavir.



## Preglednica 7

### Izhodiščne značilnosti in rezultati učinkovitosti v 24. in 48. tednu v študiji IMPAACT P1066 (od 4 tedne do manj kot 2 leti starosti)

parameter	n = 26	
<b>demografski podatki</b>		
starost (tedni), mediana [interval]	28 [4 - 100]	
moški spol	65 %	
rasa		
kavkazijska	8 %	
črna	85 %	
<b>izhodiščne značilnosti</b>		
HIV-1 RNA v plazmi ( $\log_{10}$ kopij/ml), povprečje [interval]	5,7 [3,1 - 7]	
število CD4 celic (celic/mm <sup>3</sup> ), mediana [interval]	1.400 [131 - 3.648]	
odstotek CD4 celic, mediana [interval]	18,6 % [3,3 - 39,3]	
HIV-1 RNA > 100.000 kopij/ml	69 %	
CDC HIV kategorija B ali C	23 %	
<b>predhodna uporaba protiretrovirusnih zdravil po razredih</b>		
NNRTI	73 %	
NRTI	46 %	
PI	19 %	
<b>odziv</b>	<b>24. teden</b>	<b>48. teden</b>
dosežen $\geq 1 \log_{10}$ padec HIV RNA od izhodišča ali < 400 kopij/ml	91 %	85 %
dosežena HIV RNA < 50 kopij/ml	43 %	53 %
povprečno povečanje števila CD4 celic (%) od izhodišča	500 celic/mm <sup>3</sup> (7,5 %)	492 celic/mm <sup>3</sup> (7,8 %)
<b>virološki neuspeh</b>	<b>24. teden</b>	<b>48. teden</b>
brez odziva	0	0
ponovitev	0	4
število z določenim genotipom*	0	2

\*En bolnik je imel mutacijo na mestu 155.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Pri zdravih prostovoljcih je bila absorpcija raltegravirja po enkratnem peroralnem odmerku na tešče hitra,  $t_{\max}$  je bil dosežen približno 3 ure po zaužitju odmerka. Pri odmerkih v razponu od 100 mg do 1.600 mg se vrednosti AUC in  $C_{\max}$  raltegravirja povečujejo sorazmerno z odmerkom. Pri odmerkih v razponu od 100 do 800 mg se vrednost  $C_{12 \text{ ur}}$  raltegravirja povečuje sorazmerno z odmerkom, pri odmerkih v razponu od 100 mg do 1.600 mg pa nekoliko manj kot sorazmerno z odmerkom. Pri bolnikih sorazmernost z odmerkom niso dokazali.

Pri odmerjanju dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja hitro doseženo, približno v prvih 2 dneh po začetku zdravljenja. Akumulacija AUC in  $C_{\max}$  je majhna ali je ni. Opazili so rahlo akumulacijo  $C_{12 \text{ ur}}$ . Absolutna biološka uporabnost raltegravirja ni bila določena.

Raltegravir se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez. V ključnih študijah varnosti in učinkovitosti so z virusom HIV okuženi bolniki raltegravir jemali ne glede na obrok hrane. Pri ponavljajočih se odmerkih raltegravirja, ki so jih bolniki jemali po obroku z zmerno vsebnostjo maščob, se vrednost AUC raltegravirja ni klinično pomembno spremenila. V primerjavi z jemanjem zdravila na tešče je bila večja za 13 %. Pri jemanju raltegravirja po obroku z zmerno vsebnostjo maščob je bila vrednost  $C_{12 \text{ ur}}$  raltegravirja večja za 66 %, vrednost  $C_{\max}$  pa za 5 % kot pri jemanju na tešče. Pri jemanju raltegravirja po obroku z veliko vsebnostjo maščob sta bili vrednosti AUC in  $C_{\max}$  raltegravirja večji za približno 2-krat, vrednost  $C_{12 \text{ ur}}$  pa za 4,1-krat. Pri jemanju raltegravirja po obroku z majhno

vsebnostjo maščob se je vrednost AUC zmanjšala za 46 %, vrednost  $C_{\max}$  pa za 52 %. Vrednost  $C_{12\text{ ur}}$  se ni bistveno spremenila. Kaže, da se variabilnost farmakokinetičnih lastnosti v prisotnosti hrane v primerjavi s stanjem na tešče poveča.

Na splošno je bila opažena znatna variabilnost farmakokinetičnih lastnosti raltegravirja. V študijah BENCHMRK 1 in 2 je bil koeficient variacije (CV) variabilnosti vrednosti  $C_{12\text{ ur}}$  med osebami = 212 %, pri posamezni osebi pa = 122 %. Razlogi za variabilnost so med drugim lahko tudi razlike pri sočasnem jemanju s hrano in sočasnem zdravljenju z drugimi zdravili.

#### Porazdelitev

Pri koncentracijah od 2 do 10  $\mu\text{M}$  je vezava raltegravirja na plazemske proteine približno 83 %. Pri podganah raltegravir z lahkoto prehaja preko placent, vendar pa v možgane ne prehaja v pomembnejšem obsegu.

V dveh študijah pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki so prejeli raltegravir 400 mg dvakrat na dan, so raltegravir hitro zaznali v cerebrospinalni tekočini. V prvi študiji ( $n = 18$ ) je mediana koncentracija v cerebrospinalni tekočini znašala 5,8 % (v intervalu od 1 do 53,5 %) odgovarjajoče koncentracije v plazmi. V drugi študiji ( $n = 16$ ) je mediana koncentracija v cerebrospinalni tekočini znašala 3 % (v intervalu od 1 do 61 %) odgovarjajoče koncentracije v plazmi. Ti mediani deleži so približno 3- do 6-krat nižji kot prosta frakcija raltegravirja v plazmi.

#### Biotransformacija in izločanje

Navidezni razpolovni čas raltegravirja je približno 9 ur s krajšim razpolovnim časom  $\alpha$ -faze (~1 ura), ki predstavlja velik del AUC. Po peroralni uporabi z radioaktivnim izotopom označenega raltegravirja se je približno 51 % odmerka izločilo z blatom, približno 32 % odmerka pa z urinom. V blatu je bil prisoten le raltegravir, ki je v največji meri verjetno nastal pri hidrolizi raltegravirjevega glukuronida in se izločil z žolčem, kar so opazili v predkliničnih raziskavah. V urinu so odkrili dve komponenti: raltegravir in raltegravirjev glukuronid, in sicer je raltegravir predstavljal približno 9 % odmerka, raltegravirjev glukuronid pa 23 % odmerka. Glavna snov v obtoku je bil raltegravir, na katerega je odpadlo približno 70 % skupne radioaktivnosti, preostala radioaktivnost v plazmi je bila posledica raltegravirjevega glukuronida. Študije z uporabo za izooblike selektivnih kemičnih zaviralcev in s cDNA- izraženih UDP-glukuronoziltransferaz (UGT) kažejo, da je UGT1A1 glavni encim, odgovoren za tvorbo raltegravirjevega glukuronida. Ti podatki kažejo, da glukuronidacija z UGT1A1 pri človeku predstavlja glavni mehanizem očistka raltegravirja.

#### *Polimorfizem UGT1A1*

Primerjava med 30 osebami z genotipom \*28/\*28 in 27 osebami z divjim genotipom je pokazala, da je bilo geometrijsko srednje razmerje (90-odstotni IZ) vrednosti AUC 1,41 (0,96; 2,09), geometrijsko srednje razmerje vrednosti  $C_{12\text{ ur}}$  pa 1,91 (1,43; 2,55). Pri osebah z zmanjšano aktivnostjo UGT1A1 zaradi genetskega polimorfizma odmerka ni treba prilagajati.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Pediatrična populacija*

Na podlagi primerjalne študije farmacevtskih oblik pri zdravih odraslih prostovoljcih imajo žvečljive tablete in zrnca za peroralno suspenzijo višjo peroralno biološko razpoložljivost kot 400 mg tablete. V tej študiji je jemanje žvečljivih tablet z obrokom z veliko maščobami vodilo do povprečno 6 % znižanja AUC, 62 % znižanja  $C_{\max}$  in 188 % zvišanja  $C_{12\text{ ur}}$  v primerjavi z jemanjem na tešče. Jemanje žvečljivih tablet z obrokom z veliko maščobami ne vpliva na farmakokinetiko raltegravirja do klinično pomembne stopnje, zato se lahko žvečljive tablete jemlje ne glede na hrano. Vpliva hrane na zrnca za peroralno suspenzijo niso raziskovali.

Preglednica 8 prikazuje farmakokinetične parametre za 400 mg tablete, žvečljive tablete in zrnca za peroralno suspenzijo glede na telesno maso.

## Preglednica 8

Farmakokinetični parametri raltegravirja v študiji IMPAACT P1066 po aplikaciji odmerkov, navedenih v poglavju 4.2 (brez novorojenčkov)

telesna masa	farmacevtska oblika	odmerek	N*	geometrijska sredina (% KV <sup>†</sup> ) AUC <sub>0-12ur</sub> (μM•ur)	geometrijska sredina (% KV <sup>†</sup> ) C <sub>12ur</sub> (nM)
≥ 25 kg	filmsko obložena tableta	400 mg dvakrat na dan	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	žvečljiva tableta	Odmerjanje glede na telesno maso. Za odmerjanje glejte preglednico 1.	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 do manj kot 25 kg	žvečljiva tableta	Odmerjanje glede na telesno maso. Za odmerjanje glejte preglednico 2.	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 do manj kot 20 kg	peroralna suspenzija	Odmerjanje glede na telesno maso. Glejte preglednico za odmerjanje zrnca za peroralno suspenzijo.	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

\*Število bolnikov z rezultati obsežne farmakokinetike pri jemanju končnega priporočenega odmerka.  
†Geometrijski koeficient variacije.

### Starejše osebe

Pri zdravih osebah in bolnikih z okužbo s HIV-1, v preiskovanih starostnih skupinah (od 19 do 84 let, z manjšim številom posameznikov, starejših od 65 let), starost ni imela klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko raltegravirja.

### Spol, rasa in indeks telesne mase (ITM)

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki zaradi spola, rase ali indeksa telesne mase (ITM) pri odraslih ni bilo.

### Okvara ledvic

Ledvični očistek nespremenjene učinkovine je manj pomembna pot izločanja. Pri odraslih bolnikih s hudo ledvično insuficienco se farmakokinetika klinično ni pomembneje razlikovala od farmakokinetike pri zdravih osebah (glejte poglavje 4.2). Ker obseg izločanja raltegravirja pri dializi ni znan, se je treba jemanju zdravila pred dializo izogibati.

### Okvara jeter

Raltegravir se v glavnem izloča z glukuronidacijo, ki poteka v jetrih. Med odraslimi bolniki z zmerno jetrno insuficienco in zdravimi osebami ni bilo nobenih klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki. Vpliva hude jetrne insuficience na farmakokinetiko raltegravirja niso raziskovali (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične toksikološke študije, vključno z običajnimi študijami farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, škodljivega vpliva na razvoj in juvenilnimi študijami so bile z raltegravirjem izvedene na miših, podganah, psih in kuncih. Učinki pri izpostavljenosti, ki je bila dovolj večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

### Mutagenost

Pri *in vitro* testih mutageneze na mikrobih (Amesov test), *in vitro* testih alkalne elucije za ugotavljanje poškodb DNA in študijah kromosomskih aberacij *in vitro* ter *in vivo* niso odkrili znakov mutagenosti ali genotoksičnosti.

## Karcinogenost

Študija karcinogenosti raltegravirja pri miših ni pokazala nobenega karcinogenega potenciala. Pri največjih odmerkih, za mišje samice 400 mg/kg/dan in za mišje samce 250 mg/kg/dan, je bila sistemska izpostavitve podobna kot pri kliničnem odmerku 400 mg dvakrat na dan. Pri podganah so tumorje nosu/nazofarinksa (skvamoznocelični karcinom) odkrili pri samicah, ki so dobivale odmerke 300 in 600 mg/kg/dan in pri samcih, ki so dobivali odmerke 300 mg/kg/dan. Te neoplazme so lahko posledica lokalnega odlaganja in/ali aspiracije v mukozo nosu/nazofarinksa med peroralnim dajanjem zdravila po cevki za hranjenje in posledičnega kroničnega draženja in vnetja. Verjetno je to za predvideno klinično uporabo le malo pomembno. Pri odmerkih, kjer ni opaziti neželenih učinkov (NOAEL), je bila sistemska izpostavljenost podobna kot pri kliničnem odmerku 400 mg dvakrat na dan. V standardnih študijah genotoksičnosti raltegravir ni bil mutagen in klastogen.

## Škodljivi vplivi na razvoj

Pri študijah škodljivih vplivov na razvoj pri podganah in kuncih niso opazili teratogenih učinkov raltegravirja. Pri podganih zarodkih, pri katerih je bila glede na  $AUC_{0-24 \text{ ur}}$  izpostavljenost raltegravirju približno 4,4-krat večja, kot je izpostavljenost pri človeku, ki prejema 400 mg dvakrat na dan, so opazili nekoliko večjo pojavnost prekomernega števila reber, spremembo v normalnem razvojnem procesu. Pri izpostavljenosti, ki je bila glede na  $AUC_{0-24 \text{ ur}}$  3,4-krat večja, kot je izpostavljenost pri človeku, ki prejema 400 mg dvakrat na dan, učinkov na razvoj niso opazili. Pri kuncih o podobnih izsledkih niso poročali.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### žvečljiva tableta – 25 mg

- hidroksipropilceluloza
- sukraloza
- natrijev saharinat
- natrijev citrat dihidrat
- manitol (E 421)
- monoamonijev glicirizinat
- sorbitol (E 420)
- fruktoza
- aroma banane
- aroma pomaranče
- sredstvo za prekrivanje okusa
- aspartam (E 951)
- saharoza
- krosповidon tipa A
- natrijev stearilfumarat
- magnezijev stearat
- hipromeloza 2910/6cP
- makrogol/PEG 400
- etilceluloza 20 cP
- amonijev hidroksid
- srednjeveržni trigliceridi
- oleinska kislina
- rumeni železov oksid

#### žvečljiva tableta – 100 mg

- hidroksipropilceluloza
- sukraloza

- natrijev saharinat
- natrijev citrat dihidrat
- manitol (E 421)
- monoamonijev glicirizinat
- sorbitol (E 420)
- fruktoza
- aroma banane
- aroma pomaranče
- sredstvo za prekrivanje okusa
- aspartam (E 951)
- saharoza
- krosповidon tipa A
- natrijev stearilfumarat
- magnezijev stearat
- hipromeloza 2910/6cP
- makrogol/PEG 400
- etilceluloza 20 cP
- amonijev hidroksid
- srednjeveržni trigliceridi
- oleinska kislina
- rdeči železov oksid
- rumeni železov oksid

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v tesno zaprti plastenki s sušilnim sredstvom za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno polipropilensko zaporko, z indukcijskim tesnilom in sušilnim sredstvom iz silikagela: 60 tablet.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. december 2007  
Datum zadnjega podaljšanja: 14. maj 2014

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. IME ZDRAVILA

ISENTRESS 100 mg zrnca za peroralno suspenzijo

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica vsebuje 100 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli). Po pripravi ima peroralna suspenzija koncentracijo 10 mg/ml.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena vrečica vsebuje do 0,5 mg fruktoze, 1,5 mg sorbitola in 4,7 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca za peroralno suspenzijo

bel do sivo bel zrnat prašek, ki lahko vsebuje rumene ali bež do rumeno rjave delce, v vrečici za enkratno uporabo

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ISENTRESS je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1) (glejte poglavja 4.2, 4.4, 5.1 in 5.2).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

#### Odmerjanje

Zdravilo ISENTRESS je treba uporabljati v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Ker imajo farmacevtske oblike različne farmakokinetične profile, se niti zrnca za peroralno suspenzijo niti žvečljivih tablet ne sme zamenjati s 400 mg tabletami ali 600 mg tabletami (glejte poglavje 5.2). Zrnca za peroralno suspenzijo in žvečljivih tablet niso preučevali pri mladostnikih (od 12 do 18 let) ali odraslih, okuženih z virusom HIV.

#### *Novorojenčki, dojenčki in malčki*

Odmerjanje temelji na telesni masi od rojstva, kot je prikazano v preglednici 1 in preglednici 2.

Bolniki se lahko zdravijo z zrnca za peroralno suspenzijo, vse dokler je njihova telesna masa manjša od 20 kg.

Pri bolnikih s telesno maso med 11 in 20 kg se lahko uporabljajo zrnca za peroralno suspenzijo ali žvečljive tablete, kot kaže preglednica 1 (glejte poglavje 5.2). Za dodatne informacije glede odmerjanja žvečljivih tablet glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Varnost in učinkovitost raltegravirja pri nedonošenčkih (manj kot 37 tednov gestacijske starosti) in novorojenčkih z majhno porodno maso (< 2.000 g) nista bili dokazani. Podatkov za to populacijo ni na voljo in priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

## Preglednica 1

**Priporočeni odmerek\* zdravila ISENTRESS zrnca za peroralno suspenzijo in žvečljive tablete pri pediatričnih bolnikih, starih vsaj 4 tedne in s telesno maso od 3 do 25 kg**

Telesna masa (kg)	Količina (odmerek) suspenzije, ki jo (ga) je treba uporabiti	Število žvečljivih tablet
od 3 do manj kot 4	2,5 ml (25 mg) dvakrat na dan	
od 4 do manj kot 6	3 ml (30 mg) dvakrat na dan	
od 6 do manj kot 8	4 ml (40 mg) dvakrat na dan	
od 8 do manj kot 11	6 ml (60 mg) dvakrat na dan	
od 11 do manj kot 14 <sup>†</sup>	8 ml (80 mg) dvakrat na dan	3 x 25 mg dvakrat na dan
od 14 do manj kot 20 <sup>†</sup>	10 ml (100 mg) dvakrat na dan	1 x 100 mg dvakrat na dan
od 20 do manj kot 25		1,5 x 100 mg <sup>‡</sup> dvakrat na dan

\*Priporočeni odmerek na podlagi telesne mase za žvečljive tablete in peroralno suspenzijo v 10 ml vode temelji na približno 6 mg/kg/odmerek dvakrat na dan (glejte poglavje 5.2).  
<sup>†</sup>Za telesno maso med 11 in 20 kg se lahko uporabi eno ali drugo obliko.  
Opomba: Žvečljive tablete so na voljo kot 25 mg in 100 mg tablete.  
<sup>‡</sup>100 mg žvečljivo tableto se lahko razdeli na enaka 50 mg odmerka, vendar pa se je treba lomljenju tablet izogniti, če je to le mogoče.

## Preglednica 2

**Priporočeni odmerek zdravila ISENTRESS za peroralno suspenzijo pri donošenih novorojenčkih do starosti 4 tedne [28 dni]\***

**Opomba:** Če je mati od 2 do 24 ur pred porodom vzela zdravilo ISENTRESS, mora dojenček prvi odmerek dobiti od 24 do 48 ur po rojstvu.

Telesna masa (kg)	Količina (odmerek) suspenzije, ki jo (ga) je treba uporabiti
<b>Od rojstva do 1 tedna - Odmerjanje enkrat na dan<sup>†</sup></b>	
od 2 do manj kot 3	0,4 ml (4 mg) enkrat na dan
od 3 do manj kot 4	0,5 ml (5 mg) enkrat na dan
od 4 do manj kot 5	0,7 ml (7 mg) enkrat na dan
<b>Od 1 do 4 tedne - Odmerjanje dvakrat na dan<sup>‡</sup></b>	
od 2 do manj kot 3	0,8 ml (8 mg) dvakrat na dan
od 3 do manj kot 4	1 ml (10 mg) dvakrat na dan
od 4 do manj kot 5	1,5 ml (15 mg) dvakrat na dan

\*Podatkov pri nedonošenih novorojenčkih ni na voljo. Uporaba zdravila ISENTRESS pri nedonošenih novorojenčkih ni priporočljiva.  
<sup>†</sup>Priporočila za odmerjanje temeljijo na približno: 1,5 mg/kg/odmerek.  
<sup>‡</sup>Priporočila za odmerjanje temeljijo na približno: 3 mg/kg/odmerek.

Največji odmerek peroralne suspenzije je 100 mg dvakrat dnevno.

Eno vrečico za enkratno uporabo, ki vsebuje 100 mg raltegravirja, je treba suspendirati v 10 ml vode, da nastane suspenzija s končno koncentracijo 10 mg/ml (glejte poglavje 6.6).

Bolniki se morajo držati dogovorjenih obiskov, ker je treba odmerek zdravila ISENTRESS prilagajati tekom otrokove rasti.



Na voljo so tudi dodatne farmacevtske oblike in jakosti:

Zdravilo ISENTRESS je na voljo tudi v obliki 400 mg tablet za uporabo pri odraslih, mladostnikih in otrocih, s telesno maso najmanj 25 kg, ki tableto lahko pogoltnejo. Pri bolnikih s telesno maso najmanj 25 kg, ki tablete ne morejo pogoltniti, je treba razmisliti o uporabi žvečljivih tablet. Za dodatne informacije glede odmerjanja 400 mg tablet in žvečljivih tablet glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Zdravilo ISENTRESS je za odrasle in pediatrične bolnike (s telesno maso najmanj 40 kg) na voljo tudi v obliki 600 mg tablet, ki se uporabljajo v odmerku 1.200 mg (dve 600 mg tableti) enkrat na dan, za zdravljenje predhodno nezdravljenih bolnikov ali bolnikov z virološko supresijo med začetnim zdravljenjem z zdravilom ISENTRESS 400 mg dvakrat na dan. Za dodatne informacije o odmerjanju glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za 600 mg tablete.

#### *Starejše osebe*

Podatkov o uporabi raltegravirja pri starejših osebah je malo (glejte poglavje 5.2), zato je treba zdravilo ISENTRESS pri njih uporabljati previdno.

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo boleznijo jeter varnosti in učinkovitosti raltegravirja niso dokazali. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba zdravilo ISENTRESS zato uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### Način uporabe

##### peroralna uporaba

Zdravilo ISENTRESS zrnca za peroralno suspenzijo se lahko jemlje s hrano ali brez (glejte poglavje 5.2).

Za podrobna navodila za pripravo in dajanje suspenzije glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Splošno

Bolnikom je treba pojasniti, da trenutni načini protiretrovirusnega zdravljenja okužbe z virusom HIV ne pozdravijo, in da ni bilo dokazano, da bi lahko preprečili prenos virusa HIV na druge s krvjo.

Raltegravir ima relativno majhno genetsko bariero za odpornost. Zato se mora, če je le možno, raltegravir dajati z dvema drugima protiretrovirusnima učinkovinama. Tako se zmanjša možnost za virološki neuspeh ter razvoj odpornosti (glejte poglavje 5.1).

Za zdravljenje predhodno nezdravljenih bolnikov je iz kliničnih študij na voljo malo podatkov glede uporabe raltegravirja v kombinaciji z dvema nukleozidnima zaviralcema reverzne transkriptaze (NRTI) (emtricitabin in tenofovirdizoproksil fumarat).

## Depresija

Poročali so o depresiji, vključno s samomorilnimi mislimi in obnašanjem, predvsem pri bolnikih, ki so imeli depresijo ali psihiatrično bolezen v anamnezi. Pri bolnikih z depresijo ali s psihiatrično boleznijo v anamnezi je potrebna previdnost.

## Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo boleznijo jeter varnosti in učinkovitosti raltegravirja niso dokazali. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je zato treba raltegravir uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih z že obstoječo okvaro jeter, vključno s kroničnim hepatitisom, so bile nepravilnosti delovanja jeter med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogostejše. Te bolnike je treba spremljati v skladu z običajno prakso. Če se pri takšnih bolnikih pojavijo znaki poslabšanja bolezni jeter, je treba razmisliti o začasni ali trajni prekinitvi zdravljenja.

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali kroničnim hepatitisom C, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja večje tveganje za pojav resnih in potencialno smrtnih neželenih učinkov na jetra.

## Osteonekroza

Čeprav so vzroki za osteonekrozo različni (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo in višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali še posebej pri bolnikih z napredovalo okužbo z boleznijo HIV in/ali pri dolgotrajnem kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju. Bolnikom je treba pojasniti, da morajo v primeru pojava bolečine v sklepih, okorelosti sklepov ali težav pri gibanju poiskati zdravniško pomoč.

## Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - *combination antiretroviral therapy*) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resno klinično stanje ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne okužbe z mikobakterijami in pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jiroveci* (prej znana kot *Pneumocystis carinii*). Kakršne koli simptome vnetja je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

## Antacidi

Pri sočasni uporabi raltegravirja z aluminijevimi in magnezijevimi antacidi je prišlo do zmanjšanja plazemske koncentracije raltegravirja. Sočasna uporaba raltegravirja z aluminijevimi in/ali magnezijevimi antacidi ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

## Rifampicin

Pri sočasni uporabi raltegravirja in močnih induktorjev uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1 (npr. rifampicin) je potrebna previdnost. Rifampicin zmanjša plazemske vrednosti raltegravirja, vpliv na učinkovitost raltegravirja pa ni znan. Če je sočasno zdravljenje z rifampicinom nujno potrebno, je treba pri odraslih razmisliti o podvojitvi odmerka raltegravirja. Na voljo ni nobenih podatkov za navodila pri sočasni uporabi raltegravirja z rifampicinom pri bolnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.5).

## Miopatija in rabdomioliza

Poročali so o pojavu miopatije in rabdomiolize. Pri bolnikih, ki so že kdaj imeli miopatijo ali rabdomiolizo, in bolnikih, ki imajo kateri koli predispozicijski dejavnik, vključno z zdravljenjem z drugimi zdravili, ki so povezana z njima, je treba zdravilo uporabljati previdno (glejte poglavje 4.8).

## Hude kožne in preobčutljivostne reakcije

Poročali so o hudih, potencialno življenjsko nevarnih kožnih reakcijah in kožnih reakcijah s smrtnim izidom pri bolnikih, ki so jemali raltegravir, v večini primerov skupaj z drugimi zdravili, povezanimi s takšnimi reakcijami. To vključuje primere Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize. Poročali so tudi o preobčutljivostnih reakcijah, za katere so bili značilni izpuščaji, sistemski znaki in včasih moteno delovanje organov, vključno z odpovedjo jeter. Če se pojavijo znaki ali simptomi hudih kožnih reakcij ali preobčutljivostnih reakcij (npr. hud izpuščaj ali izpuščaj, ki ga spremlja zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepih, mehurji, spremembe v ustih, konjunktivitis, edem obraza, hepatitis, eozinofilija, angioedem, lahko pa tudi drugi), takoj prenehajte zdravljenje z raltegravirjem in drugimi zdravili, ki bi tudi lahko bila vzrok za to. Spremljati je treba klinično stanje (vključno z jetrnimi aminotransferazami) in uvesti ustrezno zdravljenje. Odlaganje s prenehanjem uporabe raltegravirja ali drugih zadevnih zdravil po pojavu hudega izpuščaja lahko povzroči življenjsko nevarne reakcije.

## Izpuščaj

Izpuščaj se je pogosteje pojavil pri že zdravljenih bolnikih, ki so prejeli raltegravir in darunavir, kot pri bolnikih, ki so prejeli raltegravir brez darunavirja ali darunavir brez raltegravirja (glejte poglavje 4.8).

## Fruktoza

To zdravilo vsebuje do 0,5 mg fruktoze na vrečico.  
Fruktoza lahko poškoduje zobe.

## Saharoza

To zdravilo vsebuje do 4,7 mg saharoze na vrečico.  
Saharoza lahko škoduje zobem.  
Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

## Sorbitol

To zdravilo vsebuje do 1,5 mg sorbitola (E 420) na vrečico.  
Sorbitol v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

## Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečico, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije *in vitro* kažejo, da raltegravir ni substrat za encime citokroma P450 (CYP), ne zavira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A, ne zavira UDP glukuronoziltransferaz (UGT) 1A1 in 2B7, ne inducira CYP3A4 in ne zavira s P-glikoproteinom posredovanega transporta. Na osnovi teh podatkov ne pričakujemo, da bi raltegravir vplival na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati za te encime ali P-glikoprotein.

Na osnovi *in vitro* ter *in vivo* študij se raltegravir v glavnem izloča s presnavljanjem z glukuronidacijo z UGT1A1.

Farmakokinetika raltegravirja se znatno razlikuje tako med različnimi bolniki kot pri posameznem bolniku.

#### Vpliv raltegravirja na farmakokinetiko drugih zdravil

V študijah medsebojnega delovanja raltegravir ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko etravirina, maraviroka, tenofoviridizoproksil fumarata, hormonskih kontraceptivov, metadona, midazolama ali boceprevirja.

V nekaterih študijah je sočasna uporaba raltegravirja z darunavirjem povzročila zmerno zmanjšanje plazemske koncentracije darunavirja. Mehanizem tega učinka ni znan. Vendar pa kaže, da vpliv raltegravirja na plazemske koncentracije darunavirja ni klinično pomemben.

#### Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko raltegravirja

Glede na to, da se raltegravir v glavnem presnavlja preko UGT1A1, je pri sočasni uporabi raltegravirja in močnih induktorjev UGT1A1 (npr. rifampicina) potrebna previdnost. Rifampicin zmanjša plazemske vrednosti raltegravirja, vpliv na učinkovitost raltegravirja pa ni znan. Če je sočasno zdravljenje nujno potrebno, je treba pri odraslih razmisliti o podvojitvi odmerka raltegravirja. Na voljo ni nobenih podatkov za navodila pri sočasni uporabi raltegravirja z rifampicinom pri bolnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.4). Vpliv drugih močnih induktorjev encimov, ki presnavljajo zdravila, kot sta fenitoin in fenobarbital, na UGT1A1 ni znan. Manj močne induktorje (npr. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoide, šentjanževko, pioglitazon) se lahko uporablja skupaj s priporočenim odmerkom raltegravirja.

Pri sočasni uporabi raltegravirja in zdravil, ki so znani močni zaviralci UGT1A1 (npr. atazanavir), se lahko povečajo plazemske koncentracije raltegravirja. Tudi manj močni zaviralci UGT1A1 (npr. indinavir, sakvinavir) lahko povečajo koncentracijo raltegravirja v plazmi, vendar v manjši meri kot atazanavir. Tudi tenofoviridizoproksil fumarat lahko poveča plazemske koncentracije raltegravirja, vendar pa mehanizem tega učinka ni znan (glejte preglednico 3). V kliničnih preskušanjih je velik delež bolnikov v sklopu optimiziranega osnovnega zdravljenja (OBT - *optimized background therapy*) uporabljal atazanavir in/ali tenofoviridizoproksil fumarat, zdravili, ki povečata plazemske koncentracije raltegravirja. Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem in/ali tenofoviridizoproksil fumaratom, je bil profil neželenih učinkov na splošno podoben kot pri bolnikih, ki se niso zdravili s tema zdraviloma, zato prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pri sočasni uporabi raltegravirja z antacidi, ki vsebujejo dvovalentne kovinske katione, se lahko zaradi kelacije zmanjša absorpcija raltegravirja, kar vodi do zmanjšane koncentracije raltegravirja v plazmi. Jemanje aluminijevih in magnezijevih antacidov v roku 6 ur pred ali po zaužitju raltegravirja pomembno zmanjša plazemsko koncentracijo raltegravirja. Zato sočasna uporaba raltegravirja z antacidi, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij, ni priporočljiva. Sočasna uporaba raltegravirja z antacidom, ki vsebuje kalcijev karbonat, je zmanjšala plazemsko koncentracijo raltegravirja, vendar se ta interakcija ne smatra kot klinično pomembna. Zato pri sočasni uporabi raltegravirja z antacidi, ki vsebujejo kalcijev karbonat, odmerka ni potrebno prilagoditi.

Pri sočasni uporabi raltegravirja z drugimi zdravili, ki zvišujejo želodčni pH (npr. omeprazol in famotidin), se lahko poveča delež absorpcije raltegravirja in lahko pride do zvišane plazemske koncentracije raltegravirja (glejte preglednico 3). Varnostni profili pri podskupini bolnikov v kliničnih preskušanjih faze III, ki so prejeli zaviralce protonske črpalke ali antagonistov histaminskih receptorjev H<sub>2</sub>, so bili primerljivi s tistimi pri bolnikih, ki teh zdravil niso prejeli. Pri uporabi zaviralcev protonske črpalke ali antagonistov histaminskih receptorjev H<sub>2</sub> zato prilagajanje odmerka ni potrebno.

Vse študije medsebojnega delovanja so bile izvedene pri odraslih.

**Preglednica 3**  
**Podatki o farmakokinetičnih interakcijah**

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija (mehanizem, če je znan)	Priporočila za sočasno uporabo
<b>PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA</b>		
<i>Zaviralci proteaz (PI)</i>		
<b>atazanavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↑ 77 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 24 %  (zaviranje UGT1A1)	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.
<b>tipranavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 55 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (indukcija UGT1A1)	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.
<i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</i>		
<b>efavirenz</b> (raltegravir 400 mg enkratni odmerek)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 21 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (indukcija UGT1A1)	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.
<b>etravirin</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 34 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (indukcija UGT1A1)  etravirin AUC ↑ 10 % etravirin C <sub>12ur</sub> ↑ 17 % etravirin C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Odmerka raltegravirja ali etravirina ni treba prilagajati.
<i>Nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze</i>		
<b>tenofovirdizoproksil fumarat</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↑ 49 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↑ 3 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (mehanizem interakcije ni znan)  tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C <sub>24ur</sub> ↓ 13 % tenofovir C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Odmerka raltegravirja ali tenofovirdizoproksil fumarata ni treba prilagajati.
<i>Inhibitorji CCR5</i>		
<b>maravirok</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 28 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 33 %  (mehanizem interakcije ni znan)  maravirok AUC ↓ 14 % maravirok C <sub>12ur</sub> ↓ 10 % maravirok C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Odmerka raltegravirja ali maraviroka ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija (mehanizem, če je znan)	Priporočila za sočasno uporabo
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HCV</b>		
<i>Zaviralci NS3/4A proteaz (PI)</i>		
<b>boceprevir</b> (raltegravir 400 mg enkratni odmerki)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 25 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (mehanizem interakcije ni znan)	Odmerka raltegravirja ali boceprevirja ni treba prilagajati.
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB</b>		
<i>Učinkovine za zdravljenje okužb z mikobakterijami</i>		
<b>rifampicin</b> (raltegravir 400 mg enkratni odmerki)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↓ 61 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (indukcija UGT1A1)	Rifampicin zmanjša plazemske koncentracije raltegravirja. Če je sočasna uporaba rifampicina nujna, je treba razmisliti o podvojitvi odmerka raltegravirja (glejte poglavje 4.4).
<b>SEDATIVI</b>		
<b>midazolam</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Odmerka raltegravirja ali midazolama ni treba prilagajati.  Ti rezultati kažejo, da raltegravir ne inducira in ne zavira CYP3A4. Vpliva raltegravirja na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati za CYP3A4, se tako ne pričakuje.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija (mehanizem, če je znan)	Priporočila za sočasno uporabo
<b>ANTACIDI S KOVINSKIMI KATIONI</b>		
<b>antacid z magnezijevim in aluminijevim hidroksidom</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	<p>raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C<sub>12ur</sub> ↓ 63 % raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 44 %</p> <p><u>2 uri pred raltegravirjem</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C<sub>12ur</sub> ↓ 56 % raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 51 %</p> <p><u>2 uri po raltegravirju</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C<sub>12ur</sub> ↓ 57 % raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 24 %</p> <p><u>6 ur pred raltegravirjem</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C<sub>12ur</sub> ↓ 50 % raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 10 %</p> <p><u>6 ur po raltegravirju</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C<sub>12ur</sub> ↓ 49 % raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 10 %</p> <p>(kelacija kovinskih kationov)</p>	Antacidi z aluminijem in magnezijem zmanjšajo plazemske koncentracije raltegravirja. Sočasna uporaba raltegravirja z antacidi, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij, ni priporočljiva.
<b>antacid s kalcijevim karbonatom</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	<p>raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C<sub>12ur</sub> ↓ 32 % raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 52 %</p> <p>(kelacija kovinskih kationov)</p>	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.
<b>Drugi KOVINSKI KATIONI</b>		
<b>železove soli</b>	<p>Pričakovano: raltegravir AUC ↓</p> <p>(kelacija kovinskih kationov)</p>	Pričakovati je, da sočasno dajanje železovih soli zmanjša plazemske koncentracije raltegravirja; omejitev tega učinka se lahko omogoči tako, da med jemanjem železovih soli in uporabo raltegravirja mineta vsaj dve uri.
<b>ANTAGONISTI HISTAMINSKIH RECEPTORJEV H2 IN ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE</b>		
<b>omeprazol</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	<p>raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C<sub>12ur</sub> ↑ 24 % raltegravir C<sub>max</sub> ↑ 51 %</p> <p>(povečana topnost)</p>	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.
<b>famotidin</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	<p>raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C<sub>12ur</sub> ↑ 6 % raltegravir C<sub>max</sub> ↑ 60 %</p> <p>(povečana topnost)</p>	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija (mehanizem, če je znan)	Priporočila za sočasno uporabo
<b>HORMONSKI KONTRACEPTIVI</b>		
<b>etinilestradiol</b> <b>norelgestromin</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	etinilestradiol AUC ↓ 2 % etinilestradiol C <sub>max</sub> ↑ 6 % norelgestromin AUC ↑ 14 % norelgestromin C <sub>max</sub> ↑ 29 %	Odmerka raltegravirja ali hormonskih kontraceptivov (estrogenih in/ali progesteronskih) ni treba prilagajati.
<b>OPIOIDNI ANALGETIKI</b>		
<b>metadon</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	metadon AUC ↔ metadon C <sub>max</sub> ↔	Odmerka raltegravirja ali metadona ni treba prilagajati.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Ni podatkov o uporabi raltegravirja zrnca za peroralno suspenzijo pri nosečnicah. Večje število podatkov o uporabi raltegravirja 400 mg dvakrat na dan v prvem trimesečju pri nosečnicah (več kot 1.000 predvidenih izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na njegovo malformacijsko toksičnost. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Manjše število podatkov o uporabi raltegravirja 400 mg dvakrat na dan v drugem in/ali tretjem trimesečju pri nosečnicah (med 300 in 1.000 predvidenih izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na povečano tveganje za njegovo fetoneonatalno toksičnost.

Raltegravir zrnca za peroralno suspenzijo se lahko med nosečnostjo uporablja samo, če pričakovana korist upravičuje morebitno tveganje za plod. Za priporočila o odmerjanju glejte poglavje 4.2.

##### *Register nosečnic, ki so se med nosečnostjo zdravile s protiretrovirusnimi zdravili*

Za spremljanje izidov nosečnosti (izidov za mater in plod) pri bolnicah, ki so med nosečnostjo namenoma jemale raltegravir, je bil vzpostavljen register nosečnic, ki so se med nosečnostjo zdravile s protiretrovirusnimi zdravili. Zdravnike prosimo, da takšne bolnice zabeležijo v ta register.

Pri odločanju o uporabi protiretrovirusnih zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri nosečnicah in s tem o zmanjševanju tveganja za prenos virusa HIV na novorojenca je za opredelitev varnosti za plod praviloma treba upoštevati podatke iz študij na živalih kot tudi klinične izkušnje pri nosečnicah.

##### Dojenje

Raltegravir/presnovki se v materino mleko izločajo v tolikšnem obsegu, da je možen učinek na dojene novorojenčke/otroke. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje raltegravirja/presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

##### Plodnost

Vpliva na plodnost pri samcih in samicah podgan pri odmerkih do 600 mg/kg/dan, ki so povzročili 3-krat višjo izpostavljenost kot pri priporočenem odmerku za človeka, niso opazili.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z režimom, ki je vseboval raltegravir, so poročali o pojavu omočice. Omočica lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).



## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

V randomiziranih kliničnih preskušanjih so raltegravir 400 mg dvakrat na dan dajali v kombinaciji s fiksnimi ali optimiziranimi osnovnimi režimi zdravljenja predhodno nezdravljenim (n = 547) in predhodno zdravljenim (n = 462) odraslim do 96 tednov. Nadaljnjih 531 predhodno nezdravljenih odraslih je prejelo raltegravir 1.200 mg enkrat na dan z emtricitabinom in tenofoviridizoproksil fumaratom do 96 tednov. Glejte poglavje 5.1.

Neželeni učinki med zdravljenjem, o katerih so najpogosteje poročali, so bili glavobol, navzea in bolečine v trebuhu. Resna neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali, sta bila sindrom imunske obnove in izpuščaj. V kliničnih preskušanjih so bile stopnje prekinitve zdravljenja z raltegravirjem zaradi neželenih učinkov 5 % ali manj.

Resen neželeni učinek, o katerem so občasno poročali v obdobju trženja 400 mg odmerka raltegravirja dvakrat na dan, je bila rabdomioliza.

### Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Spodaj so po organskih sistemih naštetih neželeni učinki, ki so bili po oceni raziskovalcev vzročno povezani z raltegravirjem (samim ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili), kot tudi neželeni učinki poročani v obdobju trženja zdravila. Pogostnost je navedena kot pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki raltegravir (sam ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili)</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	genitalni herpes, folikulitis, gastroenteritis, herpes simpleks, okužba s herpes virusom, herpes zoster, gripa, absces bezgavk, molluscum contagiosum, nazofaringitis, okužba zgornjih dihalnih poti
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	občasni	kožni papilom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	anemija, anemija zaradi pomanjkanja železa, bolečina v bezgavkah, limfadenopatija, nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	občasni	sindrom imunske obnove, preobčutljivost na zdravilo, preobčutljivost

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki raltegravir (sam ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili)</b>
Presnovne in prehranske motnje	pogosti  občasni	zmanjšanje apetita  kaheksija, sladkorna bolezen, dislipidemija, hiperholesterolemija, hiperglikemija, hiperlipidemija, hiperfagija, povečan apetit, polidipsija, motnja prerazporeditve telesnega maščevja
Psihiatrične motnje	pogosti  občasni	nenormalne sanje, nespečnost, nočne more, nenormalno obnašanje, depresija  duševne motnje, poskus samomora, anksioznost, stanje zmedenosti, depresivno razpoloženje, huda oblika depresije, nespečnost srednje faze, sprememba razpoloženja, panični napad, motnje spanja, samomorilne misli, samomorilno vedenje (predvsem pri bolnikih, ki so v preteklosti že kdaj imeli psihiatrične motnje)
Bolezni živčevja	pogosti  občasni	omotica, glavobol, psihomotorična hiperaktivnost  amnezija, sindrom karpalnega kanala, kognitivne motnje, motnje pozornosti, posturalna omotica, motnje okušanja, hipersomnija, hipestezija, letargija, motnje spomina, migrena, periferna nevropatija, parestezija, zaspanost, tenzijski glavobol, tremor, slaba kakovost spanca
Očesne bolezni	občasni	motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti  občasni	vrtočlavlava  tinitus
Srčne bolezni	občasni	palpitacije, sinusna bradikardija, ventrikularne ekstrasistole
Žilne bolezni	občasni	naval vročine, hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	disfonija, epistaksa, kongestija nosu
Bolezni prebavil	pogosti  občasni	napihnjeno trebuh, bolečine v trebuhu, driska, flatulenca, navzea, bruhanje, dispepsija  gastritis, nelagodje v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, občutljivost v trebuhu, anorektalno nelagodje, zaprtje, suha usta, nelagodje v epigastriju, erozivni duodenitis, spahovanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, gingivitis, glositis, odinofagija, akutni pankreatitis, peptični ulkus, krvavitev iz danke
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	hepatitis, jetrna steatoza, alkoholni hepatitis, odpoved jeter

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki raltegravir (sam ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili)</b>
Bolezni kože in podkožja	pogosti  občasni	izpuščaj  akne, alopecija, akneiformen dermatitis, suha koža, eritem, upadlost obraza, hiperhidroza, lipoatrofija, pridobljena lipodistrofija, lipohipertrofija, nočno znojenje, prurigo, pruritus, generaliziran pruritus, makularen izpuščaj, makulo-papulozen izpuščaj, pruritičen izpuščaj, poškodbe kože, urtikarija, kseroderma, Stevens-Johnsonov sindrom, izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (DRESS – <i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> )
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	artralgija, artritis, bolečine v hrbtu, bolečina v ledvenem predelu, mišično-skeletna bolečina, mialgija, bolečina v vratu, osteopenija, bolečina v okončini, tendinitis, rabdomioliza
Bolezni sečil	občasni	odpoved ledvic, nefritis, nefrolitiaz, nokturija, ledvična cista, okvara ledvic, tubulointersticijski nefritis
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	erektilna disfunkcija, ginekomastija, menopavzalni simptomi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti občasni	astenija, utrujenost, pireksija  nelagodje v prsih, mrzlica, edem obraza, povečanje maščobnega tkiva, občutek živčnosti, splošno slabo počutje, submandibularna tvorba, periferni edem, bolečina
Preiskave	pogosti  občasni	zvišana alanin-aminotransferaza, atipični limfociti, zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišani trigliceridi v krvi, zvišana lipaza, zvišana pankreatična amilaza v krvi  zmanjšano absolutno število nevtrofilcev, zvišana alkalna fosfataza, znižani albumini v krvi, zvišana amilaza v krvi, zvišan bilirubin v krvi, zvišan holesterol v krvi, zvišan kreatinin v krvi, zvišana glukoza v krvi, zvišana sečnina v krvi, zvišana kreatin fosfokinaza, zvišana glukoza v krvi na tešče, prisotnost glukoze v urinu, zvišani lipoproteini velike gostote (HDL), povišano internacionalno normalizirano razmerje, zvišani lipoproteini majhne gostote (LDL), zmanjšano število trombocitov, pozitiven izvid eritrocitov v urinu, povečan obseg pasu, povečanje telesne mase, zmanjšano število belih krvnih celic
Poškodbe in zastrupitve ter postopkovni zapleti	občasni	nenamerno preveliko odmerjanje

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Pri predhodno že zdravljenih in še nezdravljenih bolnikih, pri katerih je bilo uvedeno zdravljenje z raltegravirjem v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, so poročali o pojavu rakavih obolenj. Specifična rakava obolenja so po vrsti in deležu ustrezala pričakovanim pri bolnikih z močno

imunsko pomanjkljivostjo. V teh študijah je bilo tveganje za nastanek raka v skupini, ki je prejela raltegravir, in v skupini, ki je prejela primerjalne učinkovine, podobno.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z raltegravirjem, so poročali o nenormalnih laboratorijskih vrednostih kreatin-kinaze (2.-4. stopnje). Poročali so o pojavu miopatije in rabdomiolize. Pri bolnikih, ki so že kdaj imeli miopatijo ali rabdomiolizo, in pri bolnikih, ki imajo kateri koli predispozicijski dejavnik zanj, vključno z zdravljenjem z drugimi zdravili, ki so povezana z njima, je treba zdravilo uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o primerih osteonekroze, predvsem pri bolnikih, ki so imeli splošno znane dejavnike tveganja, napredovalo bolezen HIV ali pa so se dolgotrajno zdravili s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem (CART). Pogostnost osteonekroze ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pri z virusom HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo se lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART) pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Pri vsakem od naslednjih kliničnih neželenih učinkov je bil vsaj en resen: genitalni herpes, anemija, sindrom imunske obnove, depresija, duševne motnje, poskus samomora, gastritis, hepatitis, odpoved ledvic, nenamerno preveliko odmerjanje.

V kliničnih študijah pri že zdravljenih bolnikih so ne glede na vzrok izpuščaj pogosteje opazili pri bolnikih, ki so prejeli raltegravir in darunavir, kot pri bolnikih, ki so prejeli raltegravir brez darunavirja ali darunavir brez raltegravirja. Pojavnost izpuščaja, ki je bil po oceni raziskovalca vzročno povezan z zdravilom, je bila podobna. Delež izpuščaja (ne glede na vzrok), prilagojen glede na izpostavljenost, je bil 10,9 oz. 4,2 oz. 3,8 na 100 bolnikov-let; delež z zdravilom povezanega izpuščaja pa 2,4 oz. 1,1 oz. 2,3 na 100 bolnikov-let. Izpuščaji, ki so jih opazili v kliničnih študijah, so bili po jakosti blagi do zmerni in niso vodili v prenehanje zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C*

V kliničnih preskušanjih je bilo 79 bolnikov sočasno okuženih s hepatitisom B, 84 bolnikov sočasno okuženih s hepatitisom C, in 8 bolnikov sočasno okuženih s hepatitisom B in C; zdravili so se z raltegravirjem v kombinaciji z drugimi zdravili za HIV-1. Pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C je bil varnostni profil raltegravirja na splošno podoben kot pri bolnikih brez sočasne okužbe z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C, čeprav so bili deleži nenormalnih vrednosti AST in ALT nekoliko večji v podskupini, ki je bila sočasno okužena z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C.

V 96. tednu so pri predhodno že zdravljenih bolnikih s sočasno okužbo, ki so se zdravili z raltegravirjem, o odstopanju vrednosti AST stopnje 2 ali večje od normalnih laboratorijskih vrednosti, kar predstavlja poslabšanje stopnje v primerjavi z izhodiščem, poročali pri 29 % bolnikov, o takšnem odstopanju vrednosti ALT pri 34 % bolnikov, o takšnem odstopanju vrednosti skupnega bilirubina pa pri 13 % bolnikov. Pri vseh ostalih bolnikih, ki so se zdravili z raltegravirjem, so o odstopanju vrednosti AST poročali pri 11 % bolnikov, o odstopanju vrednosti ALT pri 10 % bolnikov in o odstopanju vrednosti skupnega bilirubina pri 9 % bolnikov. V 240. tednu so pri predhodno nezdravljenih bolnikih s sočasno okužbo, ki so se zdravili z raltegravirjem, o odstopanju vrednosti AST stopnje 2 ali večje od normalnih laboratorijskih vrednosti, kar predstavlja poslabšanje stopnje v primerjavi z izhodiščem, poročali pri 22 % bolnikov, o takšnem odstopanju ALT pri 44 % bolnikov, o takšnem odstopanju vrednosti skupnega bilirubina pa pri 17 % bolnikov. Pri vseh ostalih bolnikih, ki so se zdravili z raltegravirjem, so o odstopanju vrednosti AST poročali pri 13 % bolnikov, o odstopanju vrednosti ALT pri 13 % bolnikov in o odstopanju vrednosti skupnega bilirubina pri 5 % bolnikov.

## Pediatrična populacija

### *Otroci in mladostniki, stari od 2 do 18 let*

Raltegravir so preučevali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami v študiji IMPAACT P1066 pri 126 z virusom HIV-1 okuženih otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 18 let, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi učinkovinami (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Izmed 126 bolnikov jih je 96 prejelo priporočeni odmerek raltegravirja.

Pri teh 96 otrocih in mladostnikih so bile pogostnost, vrsta in resnost z zdravilom povezanih neželenih učinkov do 48. tedna primerljive s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih.

Pri enem bolniku so se pojavili z zdravilom povezani neželeni učinki psihomotorična hiperaktivnost 3. stopnje, nenormalno obnašanje in nespečnost. Pri enem bolniku se je pojavil resen z zdravilom povezan alergijski izpuščaj 2. stopnje.

Pri enem bolniku so se pojavile z zdravilom povezane nenormalne laboratorijske vrednosti AST (4. stopnje) in ALT (3. stopnje), ki so veljale za resne.

### *Dojenčki in malčki, stari od 4 tedne do manj kot 2 leti*

Raltegravir so v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami v študiji IMPAACT P1066 preučevali tudi pri 26 z virusom HIV-1 okuženih dojenčkih in malčkih, starih od 4 tedne do manj kot 2 leti (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Pri teh 26 dojenčkih in malčkih so bile pogostnost, vrsta in resnost z zdravilom povezanih neželenih učinkov do 48. tedna primerljive s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih.

Pri enem bolniku se je pojavil resen, z zdravilom povezan, alergijski izpuščaj 3. stopnje, zaradi katerega je bilo zdravljenje prekinjeno.

### *Novorojenčki, izpostavljeni HIV-1*

V študiji IMPAACT P1110 (glejte poglavje 5.2) so bili primerni dojenčki gestacijske starosti vsaj 37 tednov in s telesno maso vsaj 2 kg. Šestnajst (16) novorojenčkov je v prvih 2 tednih življenja prejelo 2 odmerka zdravila ISENTRESS, 26 novorojenčkov pa je 6 tednov prejelo odmerke vsak dan; vse novorojenčke so spremljali 24 tednov. Ugotovili niso nobenih z zdravilom povezanih kliničnih neželenih učinkov, zabeležili pa so tri z zdravilom povezane laboratorijske neželene učinke (en primer prehodne nevtropenije 4. stopnje pri prejemniku sheme za preventivo prenosa z matere na otroka (PMTCT), ki je vključevala zidovudin, ter dva primera zvišanja bilirubina (enega 1. in enega 2. stopnje), za katera je bilo ocenjeno, da nista resna in nista zahtevala specifičnega zdravljenja).

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Posebne informacije o zdravljenju v primeru prevelikega odmerjanja raltegravirja niso na voljo.

V primeru prevelikega odmerjanja so primerni standardni podporni ukrepi, npr. odstranitev neabsorbiranega zdravila iz prebavil in uvedba kliničnega nadzora (vključno s spremljanjem elektrokardiograma). Po potrebi je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje. Upoštevati je treba, da je raltegravir za klinično uporabo na voljo v obliki kalijeve soli. Obseg izločanja raltegravirja s hemodializo ni znan.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci integraze, oznaka ATC: J05AJ01

#### Mehanizem delovanja

Raltegravir je zaviralec integraze in deluje proti virusu humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1) tako, da z zaviranjem integraze prepreči vgradnjo virusne DNA v celično DNA gostitelja. Raltegravir zavira katalitsko aktivnost integraze. Integraza je encim virusa HIV, ki je potreben za razmnoževanje virusa HIV. Zavrtje integraze prepreči kovalentno insercijo ali integracijo genoma virusa HIV v celični genom gostitelja. Genomi virusa HIV, ki se ne morejo integrirati, ne morejo neposredno proizvajati novih kužnih virusnih delcev in tako se z zavrtjem integracije prepreči nadaljnje širjenje virusne okužbe.

#### Protivirusna aktivnost *in vitro*

Na celičnih kulturah humanih T-limfoidnih celic, okuženih z za celično linijo prilagojeno varianto virusa HIV-1 H9IIB, je raltegravir v koncentracijah  $31 \pm 20$  nM povzročil 95 % inhibicijo ( $IC_{95}$ ) replikacije virusa HIV-1 (v primerjavi z netretiranimi, z virusom okuženimi kulturami). Poleg tega je raltegravir zaviral razmnoževanje virusa v kulturah z mitogenom aktiviranih humanih perifernih monocitov, okuženih z različnimi, predvsem kliničnimi izolati virusa HIV-1, vključno z izolati 5 podtipov, razen podtipa B, in izolati, odpornimi na zaviralce reverzne transkriptaze in zaviralce proteaze. V enem infekcijskem ciklu je raltegravir inhibiral okužbo 23 HIV izolatov, ki so predstavljali 5 podtipov, razen podtipa B, in 5 cirkulirajočih rekombinantnih oblik z vrednostmi  $IC_{50}$  od 5 do 12 nM.

#### Odpornost

Večina virusov, izoliranih pri bolnikih, ki se na zdravljenje z raltegravirjem niso odzvali, je imela visoko stopnjo odpornosti na raltegravir, ki je bila posledica pojava dveh ali več mutacij v integrazi. Pri večini so bile prisotne mutacije aminokislina 155 (N155 sprememba na H), aminokislina 148 (Q148 sprememba na H, K ali R) ali aminokislina 143 (Y143 sprememba na H, C ali R) skupaj s še eno ali več dodatnimi mutacijami integraze (npr. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mutacije so zmanjšale občutljivost virusa za raltegravir. Z dodatnimi mutacijami se je občutljivost za raltegravir še dodatno zmanjšala. Dejavniki, ki zmanjšajo verjetnost pojava odpornosti, vključujejo manjše izhodiščno virusno breme in uporabo drugih aktivnih protiretrovirusnih zdravil. Mutacije, povezane z odpornostjo proti raltegravirju, so običajno povezane tudi z odpornostjo proti zaviralcu prenosa zapisa integraze elvitegravirju. Mutacije aminokislina 143 so povezane z večjo odpornostjo proti raltegravirju kot elvitegravirju, mutacija E92Q pa je povezana z večjo odpornostjo proti elvitegravirju kot raltegravirju. Virusi z mutacijo aminokislina 148 skupaj z eno ali več drugimi mutacijami, povezanimi z odpornostjo proti raltegravirju, so lahko klinično pomembno odporni tudi proti dolutegravirju.

#### Klinične izkušnje

Dokaz za učinkovitost raltegravirja temelji na analizi podatkov iz obdobja 96 tednov dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanj (BENCHMRK 1 in BENCHMRK 2, protokol 018 in 019) pri z virusom HIV-1 okuženih odraslih bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s protiretrovirusnimi učinkovinami, in na analizi podatkov iz obdobja 240 tednov randomiziranega, dvojno slepega, z učinkovino nadzorovanega preskušanja (STARTMRK, protokol 021) pri z virusom HIV-1 okuženih odraslih bolnikih, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi učinkovinami.

## Učinkovitost

### *Predhodno že zdravljeni odrasli bolniki*

Študiji BENCHMRK 1 in BENCHMRK 2 (multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani preskušanci) sta vrednotili varnost in protiretrovirusno učinkovitost raltegravirja v odmerku 400 mg dvakrat na dan pri z virusom HIV okuženih bolnikih, starih 16 let ali starejših, z dokazano odpornostjo na vsaj 1 zdravilo iz vsake od 3 skupin protiretrovirusnih zdravil (NRTI-ji, NNRTI-ji in PI-ji) v primerjavi s placebom v kombinaciji z optimiziranim osnovnim zdravljenjem (OBT - *optimized background therapy*). Pred randomizacijo so raziskovalci določili OBT na osnovi bolnikovega predhodnega zdravljenja in na osnovi testiranja genotipske in fenotipske odpornosti virusa.

Pri bolnikih v skupini, ki je prejela raltegravir v odmerku 400 mg dvakrat na dan, in bolnikih v skupini, ki je prejela placebo, so bile demografske značilnosti (spol, starost in rasa) ter izhodiščne značilnosti primerljive. Bolniki so se predhodno zdravili z 12 protiretrovirusnimi zdravili (mediana vrednost), zdravljenje pa je trajalo 10 let (mediana vrednost). Bolniki so se v sklopu optimiziranega osnovnega zdravljenja zdravili s 4 protiretrovirusnimi zdravili (mediana vrednost).

### *Rezultati 48-tedenske in 96-tedenske analize*

V preglednici 4 so prikazani dolgotrajni izidi (po 48 in 96 tednih) zdravljenja s priporočenim odmerkom raltegravirja v odmerku 400 mg dvakrat na dan iz združenih študij BENCHMRK 1 in BENCHMRK 2.

## Preglednica 4

### Rezultati učinkovitosti po 48 in 96 tednih zdravljenja

združeni podatki študij BENCHMRK 1 in 2 parameter	48 tednov		96 tednov	
	raltegravir 400 mg dvakrat na dan + OBT (n = 462)	placebo + OBT (n = 237)	raltegravir 400 mg dvakrat na dan + OBT (n = 462)	placebo + OBT (n = 237)
<b>odstotek HIV-RNA &lt; 400 kopij/ml (95-odstotni IZ)</b>				
vs bolniki <sup>†</sup>	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 kopij/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 kopij/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
število celic CD4 ≤ 50 celic/mm <sup>3</sup>	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 in ≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 celic/mm <sup>3</sup>	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
rezultat občutljivosti (GSS) <sup>§</sup>				
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 in več	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
<b>odstotek HIV-RNA &lt; 50 kopij/ml (95-odstotni IZ)</b>				
vs bolniki <sup>†</sup>	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 kopij/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 kopij/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
število celic CD4 ≤ 50 celic/mm <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 in ≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 celic/mm <sup>3</sup>	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
rezultat občutljivosti (GSS) <sup>§</sup>				
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 in več	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

združeni podatki študij BENCHMRK 1 in 2 parameter	48 tednov		96 tednov	
	raltegravir 400 mg dvakrat na dan + OBT (n = 462)	placebo + OBT (n = 237)	raltegravir 400 mg dvakrat na dan + OBT (n = 462)	placebo + OBT (n = 237)
<b>povprečna sprememba števila CD4 celic (95-odstotni IZ), celice/mm<sup>3</sup></b>				
vsi bolniki <sup>†</sup>	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100.000 kopij/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 kopij/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
število celic CD4 ≤ 50 celic/mm <sup>3</sup>	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 in ≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 celic/mm <sup>3</sup>	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
rezultat občutljivosti (GSS) <sup>§</sup>				
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 in več	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

<sup>†</sup> Nedokončano zdravljenje je označeno kot neuspešno: zdravljenje pri bolnikih, ki so predčasno prenehali z zdravljenjem, je tako označeno kot neuspešno. Naveden je odstotek bolnikov z odzivom in pripadajoči 95-odstotni interval zaupanja.

<sup>‡</sup> Pri analizi po prognostičnih faktorjih je virološki neuspeh opredeljen od vrednosti < 400 in 50 kopij/ml naprej. Pri povprečni spremembi števila celic CD4 je virološki neuspeh opredeljen od izhodišča naprej.

<sup>§</sup> Rezultat genotipske občutljivosti (GSS; "Genotypic Sensitivity Score") je definiran kot skupno število peroralnih protiretrovirusnih zdravil pri optimiziranem osnovnem zdravljenju na katera so bili izolati virusa pri testiranju genotipske odpornosti genotipsko občutljivi. Pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z enfuvirtidom, je uporaba enfuvirtida pri optimiziranem osnovnem zdravljenju pri GSS označena kot uporaba aktivnega zdravila. Podobno je uporaba darunavirja pri optimiziranem osnovnem zdravljenju pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z darunavirjem, označena kot uporaba enega od aktivnih zdravil.

Raltegravir je dosegel virološke odzive (z uporabo metode nedokončanje = neuspeh) HIV RNA < 50 kopij/ml pri 61,7 % bolnikov po 16 tednih, pri 62,1 % po 48 tednih in pri 57,0 % po 96 tednih. Nekaterim bolnikom se je med 16. in 96. tednom pojavil virusni preobrat. Med dejavniki, povezanimi z neuspehom, so visoko izhodiščno virusno breme in OBT, ki ni vključevalo vsaj enega močnega aktivnega sredstva.

#### Prehod na raltegravir

V študijah SWITCHMRK 1 in 2 (protokola 032 & 033) so ovrednotili bolnike, okužene s HIV, ki so bili na supresivni terapiji (HIV RNA < 50 kopij/ml, stabilen režim > 3 mesece), in sicer 2 tableti z 200 mg lopinavirja (+) in 50 mg ritonavirja dvakrat na dan ter vsaj 2 nukleozidna zaviralca reverzne transkriptaze, in ki so jih randomizirali 1:1, tako da so nadaljevali z jemanjem po 2 tableti z lopinavirjem (+) ritonavirjem dvakrat na dan (n = 174 oz. n = 178) ali pa so lopinavir (+) ritonavir zamenjali z raltegravirjem v odmerku 400 mg dvakrat na dan (n = 174 oz. n = 176). Bolniki z virološkim neuspehom v preteklosti niso bili izključeni. Število predhodnih protiretrovirusnih terapij ni bilo omejeno.

Ti študiji sta bili prekinjeni, potem ko primarna analiza učinkovitosti v 24. tednu ni pokazala, da raltegravir ni slabši v primerjavi z lopinavirjem (+) ritonavirjem. V obeh študijah se je v 24. tednu supresija HIV RNA na manj kot 50 kopij/ml ohranila pri 84,4 % bolnikov v skupini, ki je prejela raltegravir, in pri 90,6 % bolnikov v skupini, ki je prejela lopinavir (+) ritonavir (z uporabo metode nedokončanje = neuspeh). Glede potrebe po uporabi raltegravirja skupaj z dvema drugima učinkovinama glejte poglavje 4.4.

#### Predhodno nezdravljeni odrasli bolniki

V preskušanju STARTMRK (multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano preskušanje) pri predhodno nezdravljenih s HIV okuženih bolnikih s HIV RNA > 5.000 kopij/ml so ocenjevali varnost in protiretrovirusno aktivnost raltegravirja v odmerku 400 mg dvakrat na dan v primerjavi z efavirenzem v odmerku 600 mg pred spanjem, v kombinaciji z emtricitabinom (+) tenofoviridizoproksil fumaratom. Stratifikacija randomiziranih bolnikov je bila izvedena na osnovi



vrednosti HIV RNA ( $\leq 50.000$  kopij/ml in  $> 50.000$  kopij/ml) in hepatitis B ali C statusa (pozitiven ali negativen).

Demografske (spol, starost in rasa) in izhodiščne značilnosti bolnikov so bile med skupino, ki je prejela raltegravir v odmerku 400 mg dvakrat na dan, in skupino, ki je prejela efavirenz v odmerku 600 mg pred spanjem, primerljive.

#### Rezultati 48-tedenske in 240-tedenske analize

Pri upoštevanju učinkovitosti kot primarnega opazovanega dogodka je bil delež bolnikov, ki so dosegli HIV RNA  $< 50$  kopij/ml v 48. tednu, v skupini, ki je prejela raltegravir 241/280 (86,1 %), v skupini, ki je prejela efavirenz pa 230/281 (81,9 %). Razlika v zdravljenju (raltegravir - efavirenz), ki je bila 4,2 % pri upoštevanju 95-odstotnega intervala zaupanja (-1,9, 10,3), je pokazala, da raltegravir ni inferioren v primerjavi z efavirenzom (p-vrednost za neinferiornost  $< 0,001$ ). Razlika v zdravljenju (raltegravir - efavirenz) v 240. tednu je bila 9,5 % pri upoštevanju 95-odstotnega intervala zaupanja (1,7, 17,3). Rezultati po 48. in 240. tednih preskušanja STARTMRK so za bolnike, ki so prejeli priporočeni odmerek 400 mg raltegravirja dvakrat na dan, prikazani v preglednici 5.

### Preglednica 5 Rezultati učinkovitosti po 48 in 240 tednih zdravljenja

študija STARTMRK parameter	48 tednov		240 tednov	
	raltegravir 400 mg dvakrat na dan (n = 281)	efavirenz 600 mg pred spanjem (n = 282)	raltegravir 400 mg dvakrat na dan (n = 281)	efavirenz 600 mg pred spanjem (n = 282)
<b>odstotek HIV-RNA <math>&lt; 50</math> kopij/ml (95-odstotni IZ)</b>				
vsi bolniki <sup>†</sup>	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA $> 100.000$ kopij/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
$\leq 100.000$ kopij/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
število celic CD4 $\leq 50$ celic/mm <sup>3</sup>				
$> 50$ in $\leq 200$ celic/mm <sup>3</sup>	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
$> 50$ in $\leq 200$ celic/mm <sup>3</sup>	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
$> 200$ celic/mm <sup>3</sup>	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
virusni podtip B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
virusni podtipi, razen B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
<b>povprečna sprememba števila CD4 celic (95-odstotni IZ), celice/mm<sup>3</sup></b>				
vsi bolniki <sup>‡</sup>	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA $> 100.000$ kopij/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
$\leq 100.000$ kopij/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
število celic CD4 $\leq 50$ celic/mm <sup>3</sup>				
$> 50$ in $\leq 200$ celic/mm <sup>3</sup>	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
$> 50$ in $\leq 200$ celic/mm <sup>3</sup>	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
$> 200$ celic/mm <sup>3</sup>	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)

študija STARTMRK	48 tednov		240 tednov	
	raltegravir 400 mg dvakrat na dan (n = 281)	efavirenz 600 mg pred spanjem (n = 282)	raltegravir 400 mg dvakrat na dan (n = 281)	efavirenz 600 mg pred spanjem (n = 282)
virusni podtip B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
virusni podtipi, razen B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Nedokončano zdravljenje je označeno kot neuspešno: zdravljenje pri bolnikih, ki so predčasno prenehali z zdravljenjem, je tako označeno kot neuspešno. Naveden je odstotek bolnikov z odzivom in pripadajoči 95-odstotni interval zaupanja.

‡ Pri analizi po prognostičnih faktorjih je virološki neuspeh opredeljen od vrednosti < 50 in 400 kopij/ml naprej. Pri povprečni spremembi števila celic CD4 je virološki neuspeh opredeljen od izhodišča naprej.

Opombe: Analiza temelji na vseh razpoložljivih podatkih.  
Raltegravir in efavirenz so dajali z emtricitabinom (+) tenofoviridizoproksil fumaratom.

### Pediatrična populacija

#### Otroci in mladostniki, stari od 2 do 18 let

Študija IMPAACT P1066 je odprto multicentrično preskušanje faze I/II za ovrednotenje farmakokinetičnega profila, varnosti, tolerabilnosti in učinkovitosti raltegravirja pri otrocih, okuženih z virusom HIV. Ta študija je vključevala 126 že zdravljenih otrok in mladostnikov, starih od 2 do 18 let. Bolnike so razvrstili glede na starost, najprej so vključili mladostnike in nato vedno mlajše otroke. Bolniki so prejeli zdravilo v obliki 400 mg tablet (od 6 do 18 let) ali v obliki žvečljivih tablet (od 2 do manj kot 12 let). Raltegravir so prejeli poleg optimiziranega osnovnega režima zdravljenja.

Začetna stopnja za določitev odmerka je vključevala ovrednotenje obsežne farmakokinetike. Izbira odmerka je temeljila na doseganju podobne plazemske izpostavljenosti raltegravirju in podobne najmanjše koncentracije kot pri odraslih in na sprejemljivi kratkoročni varnosti. Po izbiri odmerka so bili za oceno dolgotrajne varnosti, tolerabilnosti in učinkovitosti vključeni dodatni bolniki. Izmed 126 bolnikov jih je 96 prejelo priporočeni odmerek raltegravirja (glejte poglavje 4.2).

### Preglednica 6

#### Izhodiščne značilnosti in rezultati učinkovitosti v 24. in 48. tednu v študiji IMPAACT P1066 (od 2 do 18 let starosti)

parameter	populacija, ki je prejela končni odmerek	
	n = 96	
<b>demografski podatki</b>		
starost (leta), mediana [interval]	13 [2 – 18]	
moški spol	49 %	
rasa		
kavkazijska	34 %	
črna	59 %	
<b>izhodiščne značilnosti</b>		
HIV-1 RNA v plazmi (log <sub>10</sub> kopij/ml), povprečje [interval]	4,3 [2,7 - 6]	
število CD4 celic (celic/mm <sup>3</sup> ), mediana [interval]	481 [0 – 2361]	
odstotek CD4 celic, mediana [interval]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-1 RNA > 100.000 kopij/ml	8 %	
CDC HIV kategorija B ali C	59 %	
<b>predhodna uporaba protiretrovirusnih zdravil po razredih</b>		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
<b>odziv</b>	<b>24. teden</b>	<b>48. teden</b>
dosežen ≥ 1 log <sub>10</sub> padec HIV RNA od izhodišča ali < 400 kopij/ml	72 %	79 %
dosežena HIV RNA < 50 kopij/ml	54 %	57 %

parameter	populacija, ki je prejela končni odmerek	
	n = 96	
povprečno povečanje števila CD4 celic (%) od izhodišča	119 celic/mm <sup>3</sup> (3,8 %)	156 celic/mm <sup>3</sup> (4,6 %)

*Dojenčki in malčki, stari od 4 tedne do manj kot 2 leti*

Študija IMPAACT P1066 je vključevala tudi z virusom HIV okužene dojenčke in malčke, stare od 4 tedne do manj kot 2 leti, ki so se predhodno že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, in sicer preventivno za preprečevanje prenosa okužbe z matere na otroka (PMTCT) in/ali s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Raltegravir so prejeli v obliki zrnca za peroralno suspenzijo ne glede na hrano, v kombinaciji z optimiziranim osnovnim režimom, ki je pri dveh tretjinah bolnikov vključeval lopinavir in ritonavir.

## Preglednica 7

### Izhodiščne značilnosti in rezultati učinkovitosti v 24. in 48. tednu v študiji IMPAACT P1066 (od 4 tedne do manj kot 2 leti starosti)

parameter	n = 26	
<b>demografski podatki</b>		
starost (tedni), mediana [interval]	28 [4 - 100]	
moški spol	65 %	
rasa		
kavkazijska	8 %	
črna	85 %	
<b>izhodiščne značilnosti</b>		
HIV-1 RNA v plazmi (log <sub>10</sub> kopij/ml), povprečje [interval]	5,7 [3,1 - 7]	
število CD4 celic (celic/mm <sup>3</sup> ), mediana [interval]	1.400 [131 - 3.648]	
odstotek CD4 celic, mediana [interval]	18,6 % [3,3 - 39,3]	
HIV-1 RNA > 100.000 kopij/ml	69 %	
CDC HIV kategorija B ali C	23 %	
<b>predhodna uporaba protiretrovirusnih zdravil po razredih</b>		
NNRTI	73 %	
NRTI	46 %	
PI	19 %	
<b>odziv</b>	<b>24. teden</b>	<b>48. teden</b>
dosežen ≥ 1 log <sub>10</sub> padec HIV RNA od izhodišča ali < 400 kopij/ml	91 %	85 %
dosežena HIV RNA < 50 kopij/ml	43 %	53 %
povprečno povečanje števila CD4 celic (%) od izhodišča	500 celic/mm <sup>3</sup> (7,5 %)	492 celic/mm <sup>3</sup> (7,8 %)
<b>virološki neuspeh</b>	<b>24. teden</b>	<b>48. teden</b>
brez odziva	0	0
ponovitev	0	4
število z določenim genotipom *	0	2

\*En bolnik je imel mutacijo na mestu 155.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Pri zdravih prostovoljcih je bila absorpcija raltegravirja po enkratnem peroralnem odmerku na tešče hitra, t<sub>max</sub> je bil dosežen približno 3 ure po zaužitju odmerka. Pri odmerkih v razponu od 100 mg do 1.600 mg se vrednosti AUC in C<sub>max</sub> raltegravirja povečujejo sorazmerno z odmerkom. Pri odmerkih v razponu od 100 do 800 mg se vrednost C<sub>12 ur</sub> raltegravirja povečuje sorazmerno z odmerkom, pri

odmerkih v razponu od 100 mg do 1.600 mg pa nekoliko manj kot sorazmerno z odmerkom. Pri bolnikih sorazmernost z odmerkom niso dokazali.

Pri odmerjanju dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja hitro doseženo, približno v prvih 2 dneh po začetku zdravljenja. Akumulacija AUC in  $C_{\max}$  je majhna ali je ni. Opazili so rahlo akumulacijo  $C_{12\text{ ur}}$ . Absolutna biološka uporabnost raltegravirja ni bila določena.

Raltegravir se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez. V ključnih študijah varnosti in učinkovitosti so z virusom HIV okuženi bolniki raltegravir jemali ne glede na obrok hrane. Pri ponavljajočih se odmerkih raltegravirja, ki so jih bolniki jemali po obroku z zmerno vsebnostjo maščob, se vrednost AUC raltegravirja ni klinično pomembno spremenila. V primerjavi z jemanjem zdravila na tešče je bila večja za 13 %. Pri jemanju raltegravirja po obroku z zmerno vsebnostjo maščob je bila vrednost  $C_{12\text{ ur}}$  raltegravirja večja za 66 %, vrednost  $C_{\max}$  pa za 5 % kot pri jemanju na tešče. Pri jemanju raltegravirja po obroku z veliko vsebnostjo maščob sta bili vrednosti AUC in  $C_{\max}$  raltegravirja večji za približno 2-krat, vrednost  $C_{12\text{ ur}}$  pa za 4,1-krat. Pri jemanju raltegravirja po obroku z majhno vsebnostjo maščob se je vrednost AUC zmanjšala za 46 %, vrednost  $C_{\max}$  pa za 52 %. Vrednost  $C_{12\text{ ur}}$  se ni bistveno spremenila. Kaže, da se variabilnost farmakokinetičnih lastnosti v prisotnosti hrane v primerjavi s stanjem na tešče poveča.

Na splošno je bila opažena znatna variabilnost farmakokinetičnih lastnosti raltegravirja. V študijah BENCHMRK 1 in 2 je bil koeficient variacije (CV) variabilnosti vrednosti  $C_{12\text{ ur}}$  med osebami = 212 %, pri posamezni osebi pa = 122 %. Razlogi za variabilnost so med drugim lahko tudi razlike pri sočasnem jemanju s hrano in sočasnem zdravljenju z drugimi zdravili.

### Porazdelitev

Pri koncentracijah od 2 do 10  $\mu\text{M}$  je vezava raltegravirja na plazemske proteine približno 83 %. Pri podganah raltegravir z lahkoto prehaja preko placentе, vendar pa v možgane ne prehaja v pomembnejšem obsegu.

V dveh študijah pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki so prejeli raltegravir 400 mg dvakrat na dan, so raltegravir hitro zaznali v cerebrospinalni tekočini. V prvi študiji (n = 18) je mediana koncentracija v cerebrospinalni tekočini znašala 5,8 % (v intervalu od 1 do 53,5 %) odgovarjajoče koncentracije v plazmi. V drugi študiji (n = 16) je mediana koncentracija v cerebrospinalni tekočini znašala 3 % (v intervalu od 1 do 61 %) odgovarjajoče koncentracije v plazmi. Ti mediani deleži so približno 3- do 6-krat nižji kot prosta frakcija raltegravirja v plazmi.

### Biotransformacija in izločanje

Navidezni razpolovni čas raltegravirja je približno 9 ur s krajšim razpolovnim časom  $\alpha$ -faze (~1 ura), ki predstavlja velik del AUC. Po peroralni uporabi z radioaktivnim izotopom označenega raltegravirja se je približno 51 % odmerka izločilo z blatom, približno 32 % odmerka pa z urinom. V blatu je bil prisoten le raltegravir, ki je v največji meri verjetno nastal pri hidrolizi raltegravirjevega glukuronida in se izločil z žolčem, kar so opazili v predkliničnih raziskavah. V urinu so odkrili dve komponenti: raltegravir in raltegravirjev glukuronid, in sicer je raltegravir predstavljal približno 9 % odmerka, raltegravirjev glukuronid pa 23 % odmerka. Glavna snov v obtoku je bil raltegravir, na katerega je odpadlo približno 70 % skupne radioaktivnosti, preostala radioaktivnost v plazmi je bila posledica raltegravirjevega glukuronida. Študije z uporabo za izooblike selektivnih kemičnih zaviralcev in s cDNA- izraženih UDP-glukuronoziltransferaz (UGT) kažejo, da je UGT1A1 glavni encim, odgovoren za tvorbo raltegravirjevega glukuronida. Ti podatki kažejo, da glukuronidacija z UGT1A1 pri človeku predstavlja glavni mehanizem očistka raltegravirja.

### *Polimorfizem UGT1A1*

Primerjava med 30 osebami z genotipom \*28/\*28 in 27 osebami z divjim genotipom je pokazala, da je bilo geometrijsko srednje razmerje (90-odstotni IZ) vrednosti AUC 1,41 (0,96; 2,09), geometrijsko srednje razmerje vrednosti  $C_{12\text{ ur}}$  pa 1,91 (1,43; 2,55). Pri osebah z zmanjšano aktivnostjo UGT1A1 zaradi genetskega polimorfizma odmerka ni treba prilagajati.

## Posebne skupine bolnikov

### Pediatrična populacija

Na podlagi primerjalne študije farmacevtskih oblik pri zdravih odraslih prostovoljcih imajo žvečljive tablete in zrnca za peroralno suspenzijo višjo peroralno biološko razpoložljivost kot 400 mg tablete. V tej študiji je jemanje žvečljivih tablet z obrokom z veliko maščobami vodilo do povprečno 6 % znižanja AUC, 62 % znižanja  $C_{max}$  in 188 % zvišanja  $C_{12ur}$  v primerjavi z jemanjem na tešče. Jemanje žvečljivih tablet z obrokom z veliko maščobami ne vpliva na farmakokinetiko raltegravirja do klinično pomembne stopnje, zato se lahko žvečljive tablete jemlje ne glede na hrano. Vpliva hrane na zrnca za peroralno suspenzijo niso raziskovali.

Preglednica 8 prikazuje farmakokinetične parametre za 400 mg tablete, žvečljive tablete in zrnca za peroralno suspenzijo glede na telesno maso.

### Preglednica 8

**Farmakokinetični parametri raltegravirja v študiji IMPAACT P1066 po aplikaciji odmerkov, navedenih v poglavju 4.2**

telesna masa	farmacevtska oblika	odmerek	N*	geometrijska sredina (% KV†) AUC <sub>0-12ur</sub> (μM•ur)	geometrijska sredina (% KV†) C <sub>12ur</sub> (nM)
≥ 25 kg	filmsko obložena tableta	400 mg dvakrat na dan	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	žvečljiva tableta	Odmerjanje glede na telesno maso. Glejte preglednico za odmerjanje žvečljivih tablet.	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 do manj kot 25 kg	žvečljiva tableta	Odmerjanje glede na telesno maso. Glejte preglednico za odmerjanje žvečljivih tablet.	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 do manj kot 20 kg	peroralna suspenzija	Odmerjanje glede na telesno maso. Za odmerjanje glejte preglednico 1.	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

\*Število bolnikov z rezultati obsežne farmakokinetike pri jemanju končnega priporočenega odmerka.  
†Geometrijski koeficient variacije.

### Novorojenčki, izpostavljeni HIV-1

IMPAACT P1110 je preskušanje I. faze za oceno varnosti in farmakokinetike zrnca raltegravirja za suspenzijo pri donošenih novorojenčkih, izpostavljenih HIV-1, ki so prejeli standardno zdravljenje s shemo PMTCT. Kohorta 1 (n = 16; 10 jih je bilo in utero izpostavljenih raltegravirju, 6 pa ne) je prejela 2 posamezna odmerka zrnca raltegravirja za peroralno suspenzijo (v 48 urah in od 7 do 10 dni po rojstvu); kohorta 2 (n = 26; nobeden od teh ni bil in utero izpostavljen raltegravirju) je prejela zrnca raltegravirja za peroralno suspenzijo 6 tednov: 1,5 mg/kg enkrat na dan z začetkom v 48 urah po rojstvu v 1. tednu, 3 mg/kg dvakrat na dan od 2. do 4. tedna in 6 mg/kg dvakrat na dan 5. in 6. teden.

Preglednica 9 prikazuje farmakokinetične parametre pri novorojenčkih v kohorti 2 ob rojstvu in pri starosti 2 tednov. Izločanje raltegravirja pri človeku *in vivo* poteka predvsem z glukuronidacijo z UGT1A1. Katalitična aktivnost UGT1A1 je ob rojstvu zanemarljiva in dozori po rojstvu. Odmerek, priporočen za novorojenčke, mlajše od 4 tednov, upošteva hiter porast aktivnosti UGT1A1 in očistka zdravila od rojstva do 4. tedna starosti.

**Preglednica 9: Farmakokinetični parametri raltegravirja v študiji IMPAACT P1110 po uporabi zrnca za suspenzijo, v odmerku glede na starost in telesno maso**

Starost (ure/dnevi) ob odvzemu vzorca za FK	Odmerek (glejte preglednico 2)	n*	Geometrična sredina (% KV <sup>†</sup> ) AUC (mg*ur/l)	Geometrična sredina (% KV <sup>†</sup> ) C <sub>titik</sub> pred naslednjim odmerkom (ng/ml)
od rojstva do 48 ur	1,5 mg/kg enkrat na dan	25	38,2 (38,4 %) <sup>‡</sup>	947,9 (64,2 %) <sup>‡</sup>
od 15 do 18 dni	3,0 mg/kg dvakrat na dan	23	14,3 (43,3 %) <sup>§</sup>	558 (83,7 %) <sup>§</sup>

\*Število bolnikov z intenzivnimi farmakokinetičnimi (FK) rezultati ob končnem priporočenem odmerku.  
<sup>†</sup>Geometrični koeficient variacije.  
<sup>‡</sup>AUC<sub>0-24ur</sub> (n = 24); C<sub>24ur</sub>  
<sup>§</sup>AUC<sub>0-12ur</sub>; C<sub>12ur</sub>

*Starejše osebe*

Pri zdravih osebah in bolnikih z okužbo s HIV-1, v preiskovanih starostnih skupinah (od 19 do 84 let, z manjšim številom posameznikov, starejših od 65 let), starost ni imela klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko raltegravirja.

*Spol, rasa in indeks telesne mase (ITM)*

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki zaradi spola, rase ali indeksa telesne mase (ITM) pri odraslih ni bilo.

*Okvara ledvic*

Ledvični očistek nespremenjene učinkovine je manj pomembna pot izločanja. Pri odraslih bolnikih s hudo ledvično insuficienco se farmakokinetika klinično ni pomembneje razlikovala od farmakokinetike pri zdravih osebah (glejte poglavje 4.2). Ker obseg izločanja raltegravirja pri dializi ni znan, se je treba jemanju zdravila pred dializo izogibati.

*Okvara jeter*

Raltegravir se v glavnem izloča z glukuronidacijo, ki poteka v jetrih. Med odraslimi bolniki z zmerno jetrno insuficienco in zdravimi osebami ni bilo nobenih klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki. Vpliva hude jetrne insuficience na farmakokinetiko raltegravirja niso raziskovali (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinične toksikološke študije, vključno z običajnimi študijami farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, škodljivega vpliva na razvoj in juvenilnimi študijami so bile z raltegravirjem izvedene na miših, podganah, psih in kuncih. Učinki pri izpostavljenosti, ki je bila dovolj večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Mutagenost

Pri *in vitro* testih mutageneze na mikrobih (Amesov test), *in vitro* testih alkalne elucije za ugotavljanje poškodb DNA in študijah kromosomskih aberacij *in vitro* ter *in vivo* niso odkrili znakov mutagenosti ali genotoksičnosti.

Karcinogenost

Študija karcinogenosti raltegravirja pri miših ni pokazala nobenega karcinogenega potenciala. Pri največjih odmerkih, za mišje samice 400 mg/kg/dan in za mišje samce 250 mg/kg/dan, je bila sistemska izpostavitve podobna kot pri kliničnem odmerku 400 mg dvakrat na dan. Pri podganah so tumorje nosu/nazofarinksa (skvamoznolični karcinom) odkrili pri samicah, ki so dobivale odmerke

300 in 600 mg/kg/dan in pri samcih, ki so dobivali odmerke 300 mg/kg/dan. Te neoplazme so lahko posledica lokalnega odlaganja in/ali aspiracije v mukoza nosu/nazofarinksa med peroralnim dajanjem zdravila po cevki za hranjenje in posledičnega kroničnega draženja in vnetja. Verjetno je to za predvideno klinično uporabo le malo pomembno. Pri odmerkih, kjer ni opaziti neželenih učinkov (NOAEL), je bila sistemska izpostavljenost podobna kot pri kliničnem odmerku 400 mg dvakrat na dan. V standardnih študijah genotoksičnosti raltegravir ni bil mutagen in klastogen.

### Škodljivi vplivi na razvoj

Pri študijah škodljivih vplivov na razvoj pri podganah in kuncih niso opazili teratogenih učinkov raltegravirja. Pri podganjih zarodkih, pri katerih je bila glede na  $AUC_{0-24 \text{ ur}}$  izpostavljenost raltegravirju približno 4,4-krat večja, kot je izpostavljenost pri človeku, ki prejema 400 mg dvakrat na dan, so opazili nekoliko večjo pojavnost prekomernega števila reber, spremembo v normalnem razvojnem procesu. Pri izpostavljenosti, ki je bila glede na  $AUC_{0-24 \text{ ur}}$  3,4-krat večja, kot je izpostavljenost pri človeku, ki prejema 400 mg dvakrat na dan, učinkov na razvoj niso opazili. Pri kuncih o podobnih izsledkih niso poročali.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

- hidroksipropilceluloza
- sukraloza
- manitol (E 421)
- monoamonijev glicirizinat
- sorbitol (E 420)
- fruktoza
- aroma banane
- saharoza
- krosповidon tipa A
- magnezijev stearat
- hipromeloza 2910/6cP
- makrogol/PEG 400
- etilceluloza 20 cP
- amonijev hidroksid
- srednjeverižni trigliceridi
- oleinska kislina
- mikrokristalna celuloza
- natrijev karmelozat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Zaprta vrečica: 3 leta

Po pripravi: 30 minut pri shranjevanju pri temperaturi do največ 30 °C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za pogoje shranjevanja po pripravi zdravila glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Vrečice iz PET/aluminija/LLDPE.

Ena škatla vsebuje 60 vrečic, dve 1-ml, dve 3-ml in dve 10-ml brizgi za peroralno dajanje in dve posodici za mešanje.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Eno vrečico za enkratno uporabo, ki vsebuje 100 mg raltegravirja, je treba suspendirati v 10 ml vode, da nastane suspenzija s končno koncentracijo 10 mg/ml.

Po dajanju potrebnega volumna se preostale suspenzije v posodici za mešanje ne sme ponovno uporabiti in jo je treba zavreči.

Staršem in/ali negovalcem je treba naročiti, da preberejo knjižico z navodili za uporabo, preden pripravijo in dajo zrnca zdravila ISENTRESS za peroralno suspenzijo pediatričnim bolnikom.

Odmerek je treba dati peroralno v 30 minutah po mešanju.

Celotne informacije o pripravi in dajanju suspenzije najdete v knjižici z navodili za uporabo, ki je priložena v škatli.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/07/436/005

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. december 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 14. maj 2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla za 400 mg filmsko obložene tablete

### 1. IME ZDRAVILA

ISENTRESS 400 mg filmsko obložene tablete  
raltegravir

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 400 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli).

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet  
Multi pakiranje: 180 (3 platenke po 60) filmsko obloženih tablet

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Različnih jakosti in farmacevtskih oblik zdravila Isentress ne smete medsebojno menjavati, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

### 9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/436/001  
EU/1/07/436/002 180 filmsko obloženih tablet (3 platenke po 60)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

isentress 400 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****Plastenka za ISENTRESS 400 mg filmsko obložene tablete****1. IME ZDRAVILA**

ISENTRESS 400 mg filmsko obložene tablete  
raltegravir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 400 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Različnih jakosti in farmacevtskih oblik zdravila Isentress ne smete medsebojno menjavati, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

MSD

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**



## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**Škatla za 600 mg filmsko obložene tablete**

### **1. IME ZDRAVILA**

ISENTRESS 600 mg filmsko obložene tablete  
raltegravir

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 600 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli).

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 filmsko obloženih tablet  
**Multi pakiranje: 180 (3 platenke po 60) filmsko obloženih tablet**

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
dve tableti enkrat na dan

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Različnih jakosti in farmacevtskih oblik zdravila Isentress ne smete medsebojno menjavati, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

### **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/436/006  
EU/1/07/436/007 180 filmsko obloženih tablet (3 platenke po 60)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

isentress 600 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

Plastenka za ISENTRESS 600 mg filmsko obložene tablete

**1. IME ZDRAVILA**

ISENTRESS 600 mg filmsko obložene tablete  
raltegravir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 600 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
dve tableti enkrat na dan

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Različnih jakosti in farmacevtskih oblik zdravila Isentress ne smete medsebojno menjavati, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

MSD

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Škatla za 100 mg žvečljive tablete

**1. IME ZDRAVILA**

ISENTRESS 100 mg žvečljive tablete  
raltegravir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 100 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje fruktozo, sorbitol, saharozo in aspartam. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 žvečljivih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Različnih jakosti in farmacevtskih oblik zdravila Isentress ne smete medsebojno menjavati, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/436/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

isentress 100 mg žvečljive tablete

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****ISENTRESS 100 mg – označevanje na platenki****1. IME ZDRAVILA**

ISENTRESS 100 mg žvečljive tablete  
raltegravir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 100 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje fruktozo, E 420, saharozo in E 951. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 žvečljivih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Različnih jakosti in farmacevtskih oblik zdravila Isentress ne smete medsebojno menjavati, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

MSD

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/436/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Škatla za 25 mg žvečljive tablete

**1. IME ZDRAVILA**

ISENTRESS 25 mg žvečljive tablete  
raltegravir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 25 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje fruktozo, sorbitol, saharozo in aspartam. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 žvečljivih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Različnih jakosti in farmacevtskih oblik zdravila Isentress ne smete medsebojno menjavati, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/436/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ISENTRESS 25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****ISENTRESS 25 mg – označevanje na platenki****1. IME ZDRAVILA**

ISENTRESS 25 mg žvečljive tablete  
raltegravir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 25 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje fruktozo, E 420, saharozo in E 951. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 žvečljivih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Različnih jakosti in farmacevtskih oblik zdravila Isentress ne smete medsebojno menjavati, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

MSD

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/436/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**Škatla za ISENTRESS 100 mg zrnca za peroralno suspenzijo**

### **1. IME ZDRAVILA**

ISENTRESS 100 mg zrnca za peroralno suspenzijo  
raltegravir

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena vrečica vsebuje 100 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli). Po pripravi ima peroralna suspenzija koncentracijo 10 mg/ml.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje fruktozo, sorbitol in saharozo. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 vrečic, dve 1-ml, dve 3-ml in dve 10-ml odmerni brizgi za peroralno dajanje in 2 posodici za mešanje

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo za uporabo in knjižico z navodili!  
peroralna uporaba

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Različnih jakosti in farmacevtskih oblik zdravila Isentress ne smete medsebojno menjavati, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

### **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/436/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

isentress 100 mg zrnca za peroralno suspenzijo

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**Enoodmerna vrečica za ISENTRESS 100 mg zrnca za peroralno suspenzijo – folija vrečice**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

ISENTRESS 100 mg zrnca  
raltegravir  
peroralna uporaba

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

MSD

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

### ISENTRESS 400 mg filmsko obložene tablete raltegravir

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

**Če ste starš otroka, ki jemlje zdravilo Isentress, natančno preberite navodilo skupaj s svojim otrokom.**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Isentress in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Isentress
3. Kako jemati zdravilo Isentress
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Isentress
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Isentress in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo Isentress**

Zdravilo Isentress vsebuje učinkovino raltegravir. Zdravilo Isentress je protivirusno zdravilo, ki deluje proti virusu humane imunske pomanjkljivosti (HIV), ki povzroča sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS).

##### **Kako deluje zdravilo Isentress**

Virus izloča encim HIV integrazo, ki virusu pomaga, da se razmnožuje v telesnih celicah. Zdravilo Isentress prepreči delovanje tega encima. Pri sočasni uporabi z drugimi zdravili lahko zdravilo Isentress zmanjša količino virusa HIV v krvi (ki jo imenujemo "virusna obremenitev") in poveča število CD4 celic (vrsta belih krvnih celic, ki imajo pomembno vlogo pri vzdrževanju zdravega imunskega sistema, ki se bori proti okužbi). Z zmanjšanjem količine virusa HIV se lahko izboljša delovanje imunskega sistema, kar pomeni, da se bo telo lahko bolje branilo pred okužbo.

##### **Kdaj uporabljamo zdravilo Isentress**

Zdravilo Isentress se uporablja za zdravljenje okuženih z virusom HIV. Zdravnik vam je zdravilo Isentress predpisal, da bi zdravilo pomagalo obvladovati okužbo z virusom HIV.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Isentress**

##### **Ne jemljite zdravila Isentress**

- če ste alergični na raltegravir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Isentress se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zavedati se morate, da zdravilo Isentress okužbe z virusom HIV ne more pozdraviti. To pomeni, da se še vedno lahko pojavijo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo z virusom HIV. Med zdravljenjem z zdravilom Isentress morate redno obiskovati zdravnika.

#### Duševne težave

Zdravniku povejte, če ste kdaj imeli depresijo ali duševno bolezen. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali to zdravilo, so poročali o depresiji, vključno s samomorilnimi mislimi in obnašanjem, še posebej pri bolnikih, ki so že kdaj prej imeli depresijo ali duševno bolezen.

#### Težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmrtnje kostnine zaradi nezadostne prekrvavljenosti kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, zdravljenje s kortikosteroidi, uživanje alkohola, močno zmanjšano delovanje imunskega sistema in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so okorelost, bolečnost in bolečine v sklepih (predvsem v kolčnem, kolenskem in ramenskem sklepu) ter težave pri gibanju. Če opazite katerega koli od teh simptomov, o tem obvestite zdravnika.

#### Težave z jetri

Če ste kdaj imeli težave z jetri, vključno s hepatitisom B ali hepatitisom C, to povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri. Zdravnik lahko z ustreznimi preiskavami določi stopnjo obolenja jeter in tako preveri primernost zdravljenja s tem zdravilom.

#### Okužbe

Če opazite kateri koli simptom okužbe, kot sta zvišana telesna temperatura in/ali slabo počutje, o tem nemudoma obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro. Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo z virusom HIV in predhodno oportunistično okužbo, se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe z virusom HIV pojavijo znaki in simptomi vnetja zaradi predhodne okužbe. Ti simptomi so verjetno posledica izboljšanja telesnega imunskega odziva, ki telesu omogoči, da se brani pred okužbami, ki so pred tem morda bile prisotne brez opaznih simptomov.

Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabeledost, oslabeledost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

#### Težave z mišicami

Če med jemanjem tega zdravila začutite nepojasnjeno bolečino v mišicah, občutljivost ali oslabeledost mišic, se nemudoma posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### Težave s kožo

Če se pri vas pojavi izpuščaj, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo to zdravilo, so poročali o hudih in življenjsko nevarnih kožnih in alergijskih reakcijah.

#### **Druga zdravila in zdravilo Isentress**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo na recept ali brez recepta.

Zdravilo Isentress lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili.

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati:

- antacide (zdravila, ki nevtralizirajo kislino vsebino želodca in tako lajšajo prebavne težave in zgago). Jemanje zdravila Isentress z določenimi antacidi (tistimi, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij) ni priporočljivo. Glede uporabe drugih antacidov, ki jih lahko jemljete, se posvetujte z zdravnikom.

- železove soli (za zdravljenje in preprečevanje pomanjkanja železa ali anemije). Med jemanjem železovih soli in jemanjem zdravila Isentress morate počakati vsaj dve uri, ker lahko ta zdravila zmanjšajo učinkovitost zdravila Isentress.
- rifampicin (zdravilo za zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza), ker lahko zniža koncentracijo zdravila Isentress v krvi. Če jemljete rifampicin, vam bo zdravnik morda povečal odmerek zdravila Isentress.

### **Zdravilo Isentress skupaj s hrano in pijačo**

Glejte poglavje 3.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.
- Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.

Če ste noseči ali dojite, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete katero koli zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Če ste med jemanjem tega zdravila omotični, ne smete upravljati s stroji, voziti ali kolesariti.

### **Zdravilo Isentress vsebuje laktozo**

To zdravilo vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

### **Zdravilo Isentress vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilo Isentress**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Zdravilo Isentress je treba uporabljati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

### **Koliko zdravila vzeti**

#### **Odrasli**

Priporočeni odmerek je 1 tableta (400 mg) skozi usta dvakrat na dan.

#### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Priporočeni odmerek zdravila Isentress za mladostnike in otroke s telesno maso vsaj 25 kg je 400 mg skozi usta dvakrat na dan.

Tablet ne žvečite, drobite ali razpolavljajte, ker lahko to spremeni koncentracijo zdravila v telesu. To zdravilo lahko jemljete skupaj s hrano ali pijačo ali brez.

Zdravilo Isentress je na voljo tudi v obliki 600 mg tablet, žvečljivih tablet ter zrnc za peroralno suspenzijo. 400 mg tablet, 600 mg tablet, žvečljivih tablet ali zrnc za peroralno suspenzijo ne smete medsebojno menjavati, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Isentress, kot bi smeli**

Ne jemljite večjega števila tablet, kot vam jih je predpisal zdravnik. Če ste vzeli preveč tablet, se posvetujte z zdravnikom.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Isentress**

- Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite.
- Če je že skoraj čas, da vzamete naslednji odmerek, pozabljeni odmerek izpustite in nadaljujte z jemanjem zdravila ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Isentress**

Pomembno je, da zdravilo Isentress jemljete natančno po navodilih zdravnika. Ne spreminjajte odmerka in ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Zdravila ne smete prenehati jemati, ker:

- je zelo pomembno, da vsa zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV jemljete natančno po navodilih zdravnika in ob predpisanem času. Na ta način bo delovanje vseh zdravil boljše, možnost, da zdravila proti virusu HIV ne bi pomagala (kar imenujemo tudi odpornost na zdravilo) pa je pri tem manjša.
- Ko vam začne tabletk Isentress zmanjkovati, si pravočasno priskrbite nove. To je zelo pomembno, saj ne smete biti brez zdravila, tudi kratek čas ne. Med kratkotrajnim obdobjem brez jemanja zdravila se lahko količina virusa v krvi poveča, kar lahko pomeni, da bo virus HIV postal odporen na zdravilo Isentress, okužbo pa bo nato težje zdraviti.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Resni neželeni učinki** – ti so občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

**Če opazite kar koli od naštetega, takoj obiščite zdravnika:**

- okužba s herpesom, vključno s pasavcem
- anemija, tudi zaradi pomanjkanja železa
- znaki in simptomi okužbe ali vnetja
- duševne motnje
- poskus ali namen samomora
- vnetje želodca
- vnetje jeter
- odpoved jeter
- alergijski izpuščaji
- določene vrste težav z ledvicami
- zaužitje večje količine zdravila, kot je priporočljivo

Če opazite katerega izmed zgoraj navedenih neželenih učinkov, takoj obiščite zdravnika.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- zmanjšanje apetita
- težave s spanjem, nenormalne sanje, nočne more, nenormalno obnašanje, občutki globoke žalosti in ničvrednosti
- omotica, glavobol
- občutek vrtenja
- napenjanje, bolečine v trebuhu, driska, preveč plina v želodcu ali črevesju, siljenje na bruhanje, bruhanje, želodčne težave, spahovanje
- določene vrste izpuščaja (pogosteje pri jemanju skupaj z darunavirjem)
- utrujenost, neobičajna utrujenost ali oslabeledost, zvišana telesna temperatura
- zvišane vrednosti krvnih jetrnih testov, nenormalne bele krvne celice, zvišana koncentracija maščob v krvi, zvišane vrednosti encimov iz žlez slinavk ali trebušne slinavke

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- okužba korenin las ali dlak, gripa, virusna okužba kože, bruhanje ali driska zaradi povzročitelja okužbe, okužba zgornjih dihalnih poti, gnojno vnetje bezgavk
- bradavica
- bolečina v bezgavkah, nizko število belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbi, otekle bezgavke na vratu, pod pazduho in v dimljah
- alergijska reakcija
- povečanje apetita, sladkorna bolezen, zvišani holesterol in lipidi v krvi, visoke vrednosti sladkorja v krvi, prekomerna žeja, huda izguba telesne mase, visoke vrednosti maščob (kot so holesterol in trigliceridi) v krvi, motnja prerazporeditve telesnega maščevja
- občutek tesnobe, občutek zmedenosti, depresivno razpoloženje, spremembe razpoloženja, panični napad
- izguba spomina, bolečina v roki zaradi pritiska na živec, motnje pozornosti, omotica po hitri spremembi položaja telesa, nenormalen okus, večja zaspanost, pomanjkanje energije, pozabljivost, migrena, zmanjšana občutljivost za dotik, omrtvelost ali šibkost v rokah in/ali nogah, mravljinčenje, zaspanost, tenzijski glavobol, tresenje, slaba kakovost spanca
- motnja vida
- brenčanje, piskanje, žvižganje, zvonjenje ali drugi nenehni zvoki v ušesih
- razbijanje srca (palpitacije), nizek srčni utrip, hitro ali neredno bitje srca
- naval vročine, visok krvni pritisk
- rezek, hripav ali nenaraven glas, krvavitev iz nosu, zamašenost nosu
- bolečina v zgornjem delu trebuha, nelagodje v danki, zaprtje, suha usta, zgaga, bolečine pri požiranju, vnetje trebušne slinavke, razjeda ali draženje v želodcu ali zgornjem delu črevesja, krvavitev iz zadnjika, nelagodje v želodcu, vnetje dlesni, otečen, rdeč, boleč jezik
- nabiranje maščobe v jetrih
- akne, nenavadno izgubljanje ali tanjšanje las, pordelost kože, nenavadna porazdelitev maščevja na telesu, ki lahko vključuje zmanjšanje maščevja na nogah, rokah in obrazu ter povečanje trebušne maščobe, prekomerno znojenje, nočno znojenje, zadebeljenost in srbenje kože zaradi stalnega praskanja, poškodbe kože, suha koža
- bolečine v sklepih, boleča bolezen sklepov, bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh/mišicah, občutljivost ali šibkost mišic, bolečina v vratu, bolečine v rokah ali nogah, vnetje tetiv, zmanjšanje količine mineralov v kosteh
- ledvični kamni, uriniranje ponoči, ledvična cista
- motnje erekcije, povečanje prsi pri moških, menopavzalni simptomi
- nelagodje v prsih, mrzlica, oteklost obraza, občutek živčnosti, splošno slabo počutje, bula na vratu, otekanje dlani, gležnjev ali stopal, bolečina
- zmanjšano število belih krvnih celic, zmanjšano število trombocitov (vrste krvnih celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi), rezultati preiskav krvi, ki kažejo na zmanjšano delovanje ledvic, visok krvni sladkor, zvišani mišični encimi v krvi, sladkor v urinu, rdeče krvne celice v urinu, povečanje telesne mase, povečanje obsega pasu, znižana vrednost beljakovin (albuminov) v krvi, podaljšan čas strjevanja krvi

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

- hiperaktivnost

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Isentress**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Shranjujte v tesno zaprti plastenki s sušilnim sredstvom za zagotovitev zaščite pred vlago. Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Isentress

Učinkovina je raltegravir. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli).

Druge sestavine zdravila so: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, brezvodni kalcijev hidrogenfosfat, hipromeloza 2208, poloksamer 407, natrijev stearilfumarat in magnezijev stearat. Filmska obloga vsebuje še naslednje pomožne snovi: polivinilalkohol, titanov dioksid, polietilenglikol 3350, smukec, rdeči železov oksid in črni železov oksid.

### Izgled zdravila Isentress in vsebina pakiranja

Ovalna, rožnata, 400 mg filmsko obložena tableta, z oznako "227" na eni strani.

Na voljo sta dve velikosti pakiranja: pakiranje, ki vsebuje 1 plastenko s 60 tabletami in multi pakiranje s 3 plastenkami, v katerem vsaka vsebuje po 60 tablet. Plastenka vsebuje sušilno sredstvo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
 Tél/Tel: +32(0)27766211  
 dpoc\_belux@msd.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
 Tel.: +370 5 278 02 47  
 msd\_lietuva@merck.com

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
 Tél/Tel: +32(0)27766211  
 dpoc\_belux@msd.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
 Tel.: +420 233 010 111  
 dpoc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
 Tel.: +36 1 888 53 00  
 hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

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

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.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@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano <{MM/LLLL}> <{mesec LLLL}>.**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## Navodilo za uporabo

### ISENTRESS 600 mg filmsko obložene tablete raltegravir

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

**Če ste starš otroka, ki jemlje zdravilo Isentress, natančno preberite navodilo skupaj s svojim otrokom.**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Isentress in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Isentress
3. Kako jemati zdravilo Isentress
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Isentress
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Isentress in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo Isentress**

Zdravilo Isentress vsebuje učinkovino raltegravir. Zdravilo Isentress je protivirusno zdravilo, ki deluje proti virusu humane imunске pomanjkljivosti (HIV), ki povzroča sindrom pridobljene imunске pomanjkljivosti (AIDS).

##### **Kako deluje zdravilo Isentress**

Virus izloča encim HIV integrazo, ki virusu pomaga, da se razmnožuje v telesnih celicah. Zdravilo Isentress prepreči delovanje tega encima. Pri sočasni uporabi z drugimi zdravili lahko zdravilo Isentress zmanjša količino virusa HIV v krvi (ki jo imenujemo "virusna obremenitev") in poveča število CD4 celic (vrsta belih krvnih celic, ki imajo pomembno vlogo pri vzdrževanju zdravega imunskega sistema, ki se bori proti okužbi). Z zmanjšanjem količine virusa HIV se lahko izboljša delovanje imunskega sistema, kar pomeni, da se bo telo lahko bolje branilo pred okužbo.

##### **Kdaj uporabljamo zdravilo Isentress**

Zdravilo Isentress 600 mg filmsko obložene tablete se uporablja za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov s telesno maso najmanj 40 kg, okuženih z virusom HIV. Zdravnik vam je zdravilo Isentress predpisal, da bi zdravilo pomagalo obvladovati okužbo z virusom HIV.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Isentress**

##### **Ne jemljite zdravila Isentress**

- če ste alergični na raltegravir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Isentress se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zavedati se morate, da zdravilo Isentress okužbe z virusom HIV ne more pozdraviti. To pomeni, da se še vedno lahko pojavijo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo z virusom HIV. Med zdravljenjem z zdravilom Isentress morate redno obiskovati zdravnika.

#### Duševne težave

Zdravniku povejte, če ste kdaj imeli depresijo ali duševno bolezen. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali to zdravilo, so poročali o depresiji, vključno s samomorilnimi mislimi in obnašanjem, še posebej pri bolnikih, ki so že kdaj prej imeli depresijo ali duševno bolezen.

#### Težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmrtnje kostnine zaradi nezadostne prekrvavljenosti kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, zdravljenje s kortikosteroidi, uživanje alkohola, močno zmanjšano delovanje imunskega sistema in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so okorelost, bolečnost in bolečine v sklepih (predvsem v kolčnem, kolenskem in ramenskem sklepu) ter težave pri gibanju. Če opazite katerega koli od teh simptomov, o tem obvestite zdravnika.

#### Težave z jetri

Če ste kdaj imeli težave z jetri, vključno s hepatitisom B ali hepatitisom C, to povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri. Zdravnik lahko z ustreznimi preiskavami določi stopnjo obolenja jeter in tako preveri primernost zdravljenja s tem zdravilom.

#### Okužbe

Če opazite kateri koli simptom okužbe, kot sta zvišana telesna temperatura in/ali slabo počutje, o tem nemudoma obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro. Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo z virusom HIV in predhodno oportunistično okužbo, se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe z virusom HIV pojavijo znaki in simptomi vnetja zaradi predhodne okužbe. Ti simptomi so verjetno posledica izboljšanja telesnega imunskega odziva, ki telesu omogoči, da se brani pred okužbami, ki so pred tem morda bile prisotne brez opaznih simptomov.

Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabeledost, oslabeledost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

#### Težave z mišicami

Če med jemanjem tega zdravila začutite nepojasnjeno bolečino v mišicah, občutljivost ali oslabeledost mišic, se nemudoma posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### Težave s kožo

Če se pri vas pojavi izpuščaj, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo to zdravilo, so poročali o hudih in življenjsko nevarnih kožnih in alergijskih reakcijah.

#### **Druga zdravila in zdravilo Isentress**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Isentress lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili. Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati:

- antacide (zdravila, ki nevtralizirajo kislino vsebino želodca in tako lajšajo prebavne težave in zgago)

- železove soli (za zdravljenje in preprečevanje pomanjkanja železa ali anemije). Med jemanjem železovih soli in jemanjem zdravila Isentress morate počakati vsaj dve uri, ker lahko ta zdravila zmanjšajo učinkovitost zdravila Isentress.
- atazanavir (protiretrovirusno zdravilo)
- rifampicin (zdravilo za zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza)
- tipranavir/ritonavir (protiretrovirusni zdravili)

Vodite seznam vseh svojih zdravil in ga pokažite zdravniku in farmacevtu.

- Zdravnika ali farmacevta lahko prosite za seznam zdravil, ki medsebojno delujejo z zdravilom Isentress.
- Ne začnite jemati nobenega novega zdravila, ne da bi se pred tem posvetovali z zdravnikom. Zdravnik vam lahko pove, ali je zdravilo Isentress varno jemati skupaj z drugimi zdravili.

### **Zdravilo Isentress skupaj s hrano in pijačo**

Glejte poglavje 3.

#### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- Uporaba zdravila Isentress 1.200 mg (dve 600 mg tableti enkrat na dan) med nosečnostjo ni priporočljiva, saj uporabe tega zdravila pri nosečnicah niso raziskovali.
- Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.
- Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.

Če ste noseči ali dojite, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete katero koli zdravilo.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Če ste med jemanjem tega zdravila omotični, ne smete upravljati s stroji, voziti ali kolesariti.

#### **Zdravilo Isentress vsebuje laktozo**

To zdravilo vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

#### **Zdravilo Isentress vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **3. Kako jemati zdravilo Isentress**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Zdravilo Isentress je treba uporabljati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

#### **Koliko zdravila vzeti**

##### **Odrasli, otroci in mladostniki s telesno maso najmanj 40 kg**

Priporočeni odmerek je 1.200 mg v obliki dveh 600 mg tablet skozi usta enkrat na dan.

Tablet ne žvečite, drobite ali razpolavljajte, ker lahko to spremeni koncentracijo zdravila v telesu. To zdravilo lahko jemljete skupaj s hrano ali pijačo ali brez.

Zdravilo Isentress je na voljo tudi v obliki 400 mg tablet, žvečljivih tablet ter zrnca za peroralno suspenzijo. 600 mg tablet, 400 mg tablet, žvečljivih tablet ali zrnca za peroralno suspenzijo ne smete medsebojno menjavati, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Isentress, kot bi smeli**

Ne jemljite večjega števila tablet, kot vam jih je predpisal zdravnik. Če ste vzeli preveč tablet, se posvetujte z zdravnikom.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Isentress**

- Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite.
- Če je že skoraj čas, da vzamete naslednji odmerek, pozabljeni odmerek izpustite in nadaljujte z jemanjem zdravila ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Isentress**

Pomembno je, da zdravilo Isentress jemljete natančno po navodilih zdravnika. Ne spreminjajte odmerka in ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravila ne smete prenehati jemati, ker:

- je zelo pomembno, da vsa zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV jemljete natančno po navodilih zdravnika in ob predpisanem času. Na ta način bo delovanje vseh zdravil boljše, možnost, da zdravila proti virusu HIV ne bi pomagala (kar imenujemo tudi odpornost na zdravilo) pa je pri tem manjša.
- Ko vam začne tablet Isentress zmanjkovati, si pravočasno priskrbite nove. To je zelo pomembno, saj ne smete biti brez zdravila, tudi kratek čas ne. Med kratkotrajnim obdobjem brez jemanja zdravila se lahko količina virusa v krvi poveča, kar lahko pomeni, da bo virus HIV postal odporen na zdravilo Isentress, okužbo pa bo nato težje zdraviti.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Resni neželeni učinki** – ti so občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

**Če opazite kar koli od naštetega, takoj obiščite zdravnika:**

- okužba s herpesom, vključno s pasavcem
- anemija, tudi zaradi pomanjkanja železa
- znaki in simptomi okužbe ali vnetja
- duševne motnje
- poskus ali namen samomora
- vnetje želodca
- vnetje jeter
- odpoved jeter
- alergijski izpuščaji
- določene vrste težav z ledvicami
- zaužitje večje količine zdravila, kot je priporočljivo

Če opazite katerega izmed zgoraj navedenih neželenih učinkov, takoj obiščite zdravnika.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- zmanjšanje apetita
- težave s spanjem, nenormalne sanje, nočne more, nenormalno obnašanje, občutki globoke žalosti in ničvrednosti
- omotica, glavobol
- občutek vrtenja
- napenjanje, bolečine v trebuhu, driska, preveč plina v želodcu ali črevesju, siljenje na bruhanje, bruhanje, želodčne težave, spahovanje

- določene vrste izpuščaja (pogosteje pri jemanju skupaj z darunavirjem)
- utrujenost, neobičajna utrujenost ali oslabelost, zvišana telesna temperatura
- zvišane vrednosti krvnih jetrnih testov, nenormalne bele krvne celice, zvišana koncentracija maščob v krvi, zvišane vrednosti encimov iz žlez slinavk ali trebušne slinavke

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- okužba korenin las ali dlak, gripa, virusna okužba kože, bruhanje ali driska zaradi povzročitelja okužbe, okužba zgornjih dihalnih poti, gnojno vnetje bezgavk
- bradavica
- bolečina v bezgavkah, nizko število belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbi, otekle bezgavke na vratu, pod pazduho in v dimljah
- alergijska reakcija
- povečanje apetita, sladkorna bolezen, zvišani holesterol in lipidi v krvi, visoke vrednosti sladkorja v krvi, prekomerna žeja, huda izguba telesne mase, visoke vrednosti maščob (kot so holesterol in trigliceridi) v krvi, motnja prerazporeditve telesnega maščevja
- občutek tesnobe, občutek zmedenosti, depresivno razpoloženje, spremembe razpoloženja, panični napad
- izguba spomina, bolečina v roki zaradi pritiska na živec, motnje pozornosti, omotica po hitri spremembi položaja telesa, nenormalen okus, večja zaspanost, pomanjkanje energije, pozabljivost, migrena, zmanjšana občutljivost za dotik, omrtvelost ali šibkost v rokah in/ali nogah, mravljinčenje, zaspanost, tenzijski glavobol, tresenje, slaba kakovost spanca
- motnja vida
- brenčanje, piskanje, žvižganje, zvonjenje ali drugi nenehni zvoki v ušesih
- razbijanje srca (palpitacije), nizek srčni utrip, hitro ali neredno bitje srca
- naval vročine, visok krvni pritisk
- rezek, hripav ali nenaraven glas, krvavitev iz nosu, zamašenost nosu
- bolečina v zgornjem delu trebuha, nelagodje v danki, zaprtje, suha usta, zgaga, bolečine pri požiranju, vnetje trebušne slinavke, razjeda ali draženje v želodcu ali zgornjem delu črevesja, krvavitev iz zadnjika, nelagodje v želodcu, vnetje dlesni, otečen, rdeč, boleč jezik
- nabiranje maščobe v jetrih
- akne, nenavadno izgubljanje ali tanjšanje las, pordelost kože, nenavadna porazdelitev maščevja na telesu, ki lahko vključuje zmanjšanje maščevja na nogah, rokah in obrazu ter povečanje trebušne maščobe, prekomerno znojenje, nočno znojenje, zadebeljenost in srbenje kože zaradi stalnega praskanja, poškodbe kože, suha koža
- bolečine v sklepih, boleča bolezen sklepov, bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh/mišicah, občutljivost ali šibkost mišic, bolečina v vratu, bolečine v rokah ali nogah, vnetje tetiv, zmanjšanje količine mineralov v kosteh
- ledvični kamni, uriniranje ponoči, ledvična cista
- motnje erekcije, povečanje prsi pri moških, menopavzalni simptomi
- nelagodje v prsih, mrzlica, oteklost obraza, občutek živčnosti, splošno slabo počutje, bula na vratu, otekanje dlani, gležnjev ali stopal, bolečina
- zmanjšano število belih krvnih celic, zmanjšano število trombocitov (vrste krvnih celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi), rezultati preiskav krvi, ki kažejo na zmanjšano delovanje ledvic, visok krvni sladkor, zvišani mišični encimi v krvi, sladkor v urinu, rdeče krvne celice v urinu, povečanje telesne mase, povečanje obsega pasu, znižana vrednost beljakovin (albuminov) v krvi, podaljšan čas strjevanja krvi

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

- hiperaktivnost

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Isentress

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v tesno zaprti plastenki s sušilnim sredstvom za zagotovitev zaščite pred vlago. Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Isentress

Učinkovina je raltegravir. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli).

Druge sestavine zdravila so: mikrokristalna celuloza, hipromeloza 2910, premrežen natrijev karmelozat in magnezijev stearat. Filmska obloga vsebuje še naslednje pomožne snovi: laktoza monohidrat, hipromeloza 2910, titanov dioksid, triacetin, rumeni železov oksid in črni železov oksid. Tablete lahko vsebujejo tudi sledove karnauba voska.

### Izgled zdravila Isentress in vsebina pakiranja

600 mg filmsko obložena tableta je ovalna, rumena, z logotipom podjetja MSD in oznako "242" na eni strani in brez oznak na drugi strani.

Na voljo sta dve velikosti pakiranja: pakiranje, ki vsebuje 1 plastenko s 60 tabletami in multi pakiranje s 3 plastenkami, v katerem vsaka vsebuje po 60 tablet. Plastenka vsebuje sušilno sredstvo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

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

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.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)  
cyprus\_info@merck.com

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano <{MM/LLLL}> <{mesec LLLL}>.**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## Navodilo za uporabo

### Isentress 25 mg žvečljive tablete Isentress 100 mg žvečljive tablete raltegravir

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

**Če ste starš otroka, ki jemlje zdravilo Isentress, natančno preberite navodilo skupaj s svojim otrokom.**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Isentress in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Isentress
3. Kako jemati zdravilo Isentress
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Isentress
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je zdravilo Isentress in za kaj ga uporabljamo**

#### **Kaj je zdravilo Isentress**

Zdravilo Isentress vsebuje učinkovino raltegravir. Zdravilo Isentress je protivirusno zdravilo, ki deluje proti virusu humane imunske pomanjkljivosti (HIV), ki povzroča sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS).

#### **Kako deluje zdravilo Isentress**

Virus izloča encim HIV integrazo, ki virusu pomaga, da se razmnožuje v telesnih celicah. Zdravilo Isentress prepreči delovanje tega encima. Pri sočasni uporabi z drugimi zdravili lahko zdravilo Isentress zmanjša količino virusa HIV v krvi (ki jo imenujemo "virusna obremenitev") in poveča število CD4 celic (vrsta belih krvnih celic, ki imajo pomembno vlogo pri vzdrževanju zdravega imunskega sistema, ki se bori proti okužbi). Z zmanjšanjem količine virusa HIV se lahko izboljša delovanje imunskega sistema, kar pomeni, da se bo telo lahko bolje branilo pred okužbo.

#### **Kdaj uporabljamo zdravilo Isentress**

Zdravilo Isentress se uporablja za zdravljenje okuženih z virusom HIV. Zdravnik vam je zdravilo Isentress predpisal, da bi zdravilo pomagalo obvladovati okužbo z virusom HIV.

### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Isentress**

#### **Ne jemljite zdravila Isentress**

- če ste alergični na raltegravir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Isentress se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zavedati se morate, da zdravilo Isentress okužbe z virusom HIV ne more pozdraviti. To pomeni, da se še vedno lahko pojavijo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo z virusom HIV. Med zdravljenjem z zdravilom Isentress morate redno obiskovati zdravnika.

#### Duševne težave

Zdravniku povejte, če ste kdaj imeli depresijo ali duševno bolezen. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali to zdravilo, so poročali o depresiji, vključno s samomorilnimi mislimi in obnašanjem, še posebej pri bolnikih, ki so že kdaj prej imeli depresijo ali duševno bolezen.

#### Težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmrtnje kostnine zaradi nezadostne prekrvavljenosti kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, zdravljenje s kortikosteroidi, uživanje alkohola, močno zmanjšano delovanje imunskega sistema in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so okorelost, bolečnost in bolečine v sklepih (predvsem v kolčnem, kolenskem in ramenskem sklepu) ter težave pri gibanju. Če opazite katerega koli od teh simptomov, o tem obvestite zdravnika.

#### Težave z jetri

Če ste kdaj imeli težave z jetri, vključno s hepatitisom B ali hepatitisom C, to povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri. Zdravnik lahko z ustreznimi preiskavami določi stopnjo obolenja jeter in tako preveri primernost zdravljenja s tem zdravilom.

#### Okužbe

Če opazite kateri koli simptom okužbe, kot sta zvišana telesna temperatura in/ali slabo počutje, o tem nemudoma obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro. Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo z virusom HIV in predhodno oportunistično okužbo, se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe z virusom HIV pojavijo znaki in simptomi vnetja zaradi predhodne okužbe. Ti simptomi so verjetno posledica izboljšanja telesnega imunskega odziva, ki telesu omogoči, da se brani pred okužbami, ki so pred tem morda bile prisotne brez opaznih simptomov.

Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabeledost, oslabeledost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

#### Težave z mišicami

Če med jemanjem tega zdravila začutite nepojasnjeno bolečino v mišicah, občutljivost ali oslabeledost mišic, se nemudoma posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### Težave s kožo

Če se pri vas pojavi izpuščaj, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo to zdravilo, so poročali o hudih in življenjsko nevarnih kožnih in alergijskih reakcijah.

#### **Druga zdravila in zdravilo Isentress**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo na recept ali brez recepta.

Zdravilo Isentress lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili.

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati:

- antacide (zdravila, ki nevtralizirajo kislino vsebino želodca in tako lajšajo prebavne težave in zgago). Jemanje zdravila Isentress z določenimi antacidi (tistimi, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij) ni priporočljivo. Glede uporabe drugih antacidov, ki jih lahko jemljete, se posvetujte z zdravnikom.

- železove soli (za zdravljenje in preprečevanje pomanjkanja železa ali anemije). Med jemanjem železovih soli in jemanjem zdravila Isentress morate počakati vsaj dve uri, ker lahko ta zdravila zmanjšajo učinkovitost zdravila Isentress.
- rifampicin (zdravilo za zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza), ker lahko zniža koncentracijo zdravila Isentress v krvi. Če jemljete rifampicin, vam bo zdravnik morda povečal odmerek zdravila Isentress.

### **Zdravilo Isentress skupaj s hrano in pijačo**

Glejte poglavje 3.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- Uporaba zdravila Isentress žvečljive tablete med nosečnostjo ni priporočljiva, saj uporabe tega zdravila pri nosečnicah niso raziskovali.
- Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.
- Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.

Če ste noseči ali dojite, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete katero koli zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Če ste med jemanjem tega zdravila omotični, ne smete upravljati s stroji, voziti ali kolesariti.

### Isentress 25 mg žvečljiva tableta

#### **Isentress 25 mg žvečljiva tableta vsebuje fruktozo**

To zdravilo vsebuje do 0,54 mg fruktoze v eni tableti. Fruktoza lahko poškoduje zobe.

#### **Isentress 25 mg žvečljiva tableta vsebuje sorbitol**

To zdravilo vsebuje do 1,5 mg sorbitola (E 420) v eni tableti.

#### **Isentress 25 mg žvečljiva tableta vsebuje saharozo**

To zdravilo vsebuje do 3,5 mg saharoze v eni 25 mg žvečljivi tableti. Saharozu lahko škoduje zobem.

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

#### **Isentress 25 mg žvečljiva tableta vsebuje aspartam**

To zdravilo vsebuje do 0,47 mg aspartama (E 951) v eni 25 mg žvečljivi tableti, kar je enako do 0,05 mg fenilalanina. Aspartam je vir fenilalanina. Lahko vam škoduje, če imate fenilketonurijo, redko genetsko bolezen pri kateri pride do kopičenja fenilalanina, ker se ne more ustrezno odstranjevati iz telesa.

#### **Isentress 25 mg žvečljiva tableta vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### Isentress 100 mg žvečljiva tableta

#### **Isentress 100 mg žvečljiva tableta vsebuje fruktozo**

To zdravilo vsebuje do 1,07 mg fruktoze v eni tableti. Fruktoza lahko poškoduje zobe.

**Isentress 100 mg žvečljiva tableta vsebuje sorbitol**

To zdravilo vsebuje do 2,9 mg sorbitola (E 420) v eni tableti.

**Isentress 100 mg žvečljiva tableta vsebuje saharozo**

To zdravilo vsebuje do 7 mg saharoze v eni 100 mg žvečljivi tableti.

Saharozna lahko škoduje zobem.

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

**Isentress 100 mg žvečljive tablete vsebujejo aspartam**

To zdravilo vsebuje do 0,93 mg aspartama (E 951) v eni 100 mg žvečljivi tableti, kar je enako do 0,10 mg fenilalanina. Aspartam je vir fenilalanina. Lahko vam škoduje, če imate fenilketonurijo, redko genetsko bolezen pri kateri pride do kopičenja fenilalanina, ker se ne more ustrezno odstranjevati iz telesa.

**Isentress 100 mg žvečljiva tableta vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### 3. Kako jemati zdravilo Isentress

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Zdravilo Isentress je treba uporabljati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

100 mg žvečljivo tableto se lahko deli na enaki polovici, vendar pa se je treba lomljenju tablet izogniti, če je to le mogoče.

**Koliko zdravila vzeti****Odmerek za otroke, stare od 2 do 11 let**

Zdravnik bo določil pravi odmerek žvečljivih tablet glede na starost in telesno maso otroka. Ta odmerek ne sme presegati 300 mg dvakrat na dan. Zdravnik vam bo povedal, koliko žvečljivih tablet mora otrok vzeti.

Zdravilo Isentress je na voljo tudi v obliki 400 mg tablet, 600 mg tablet ter zrnca za peroralno suspenzijo. Žvečljivih tablet, zrnca za peroralno suspenzijo, 600 mg tablet ali 400 mg tablet ne smete medsebojno menjavati, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Otroka morate redno voditi na preglede k zdravniku, saj je odmerek zdravila Isentress treba prilagajati glede na otrokovo starost, rast ali telesno maso. Ko bo otrok lahko pogoltnil tableto, bo zdravnik predpisal zdravljenje s 400 mg tabletami.

To zdravilo lahko jemljete skupaj s hrano ali pijačo ali brez.

**Če ste vzeli večji odmerek zdravila Isentress, kot bi smeli**

Ne jemljite večjega števila tablet, kot vam jih je predpisal zdravnik. Če ste vzeli preveč tablet, se posvetujte z zdravnikom.

**Če ste pozabili vzeti zdravilo Isentress**

- Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite.
- Če je že skoraj čas, da vzamete naslednji odmerek, pozabljeni odmerek izpustite in nadaljujte z jemanjem zdravila ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Isentress**

Pomembno je, da zdravilo Isentress jemljete natančno po navodilih zdravnika. Ne spreminjajte odmerka in ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Zdravila ne smete prenehati jemati, ker:

- je zelo pomembno, da vsa zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV jemljete natančno po navodilih zdravnika in ob predpisanem času. Na ta način bo delovanje vseh zdravil boljše, možnost, da zdravila proti virusu HIV ne bi pomagala (kar imenujemo tudi odpornost na zdravilo) pa je pri tem manjša.
- Ko vam začne tabletk Isentress zmanjkovati, si pravočasno priskrbite nove. To je zelo pomembno, saj ne smete biti brez zdravila, tudi kratek čas ne. Med kratkotrajnim obdobjem brez jemanja zdravila se lahko količina virusa v krvi poveča, kar lahko pomeni, da bo virus HIV postal odporen na zdravilo Isentress, okužbo pa bo nato težje zdraviti.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Resni neželeni učinki** – ti so občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

**Če opazite kar koli od naštetega, takoj obiščite zdravnika:**

- okužba s herpesom, vključno s pasavcem
- anemija, tudi zaradi pomanjkanja železa
- znaki in simptomi okužbe ali vnetja
- duševne motnje
- poskus ali namen samomora
- vnetje želodca
- vnetje jeter
- odpoved jeter
- alergijski izpuščaji
- določene vrste težav z ledvicami
- zaužitje večje količine zdravila, kot je priporočljivo

Če opazite katerega izmed zgoraj navedenih neželenih učinkov, takoj obiščite zdravnika.

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- zmanjšanje apetita
- težave s spanjem, nenormalne sanje, nočne more, nenormalno obnašanje, občutki globoke žalosti in ničvrednosti
- omotica, glavobol
- občutek vrtenja
- napenjanje, bolečine v trebuhu, driska, preveč plina v želodcu ali črevesju, siljenje na bruhanje, bruhanje, želodčne težave, spahovanje
- določene vrste izpuščaja (pogosteje pri jemanju skupaj z darunavirjem)
- utrujenost, neobičajna utrujenost ali oslabelost, zvišana telesna temperatura
- zvišane vrednosti krvnih jetrnih testov, nenormalne bele krvne celice, zvišana koncentracija maščob v krvi, zvišane vrednosti encimov iz žlez slinavk ali trebušne slinavke

**Občasni:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- okužba korenin las ali dlak, gripa, virusna okužba kože, bruhanje ali driska zaradi povzročitelja okužbe, okužba zgornjih dihalnih poti, gnojno vnetje bezgavk
- bradavica
- bolečina v bezgavkah, nizko število belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbi, otekle bezgavke na vratu, pod pazduho in v dimljah

- alergijska reakcija
- povečanje apetita, sladkorna bolezen, zvišani holesterol in lipidi v krvi, visoke vrednosti sladkorja v krvi, prekomerna žeja, huda izguba telesne mase, visoke vrednosti maščob (kot so holesterol in trigliceridi) v krvi, motnja prerazporeditve telesnega maščevja
- občutek tesnobe, občutek zmedenosti, depresivno razpoloženje, spremembe razpoloženja, panični napad
- izguba spomina, bolečina v roki zaradi pritiska na živec, motnje pozornosti, omotica po hitri spremembi položaja telesa, nenormalen okus, večja zaspanost, pomanjkanje energije, pozabljivost, migrena, zmanjšana občutljivost za dotik, omrtvelost ali šibkost v rokah in/ali nogah, mravljinčenje, zaspanost, tenzijski glavobol, tresenje, slaba kakovost spanca
- motnja vida
- brenčanje, piskanje, žvižganje, zvonjenje ali drugi nenehni zvoki v ušesih
- razbijanje srca (palpitacije), nizek srčni utrip, hitro ali neredno bitje srca
- naval vročine, visok krvni pritisk
- rezek, hripav ali nenaraven glas, krvavitev iz nosu, zamašenost nosu
- bolečina v zgornjem delu trebuha, nelagodje v danki, zaprtje, suha usta, zgaga, bolečine pri požiranju, vnetje trebušne slinavke, razjeda ali draženje v želodcu ali zgornjem delu črevesja, krvavitev iz zadnjika, nelagodje v želodcu, vnetje dlesni, otečen, rdeč, boleč jezik
- nabiranje maščobe v jetrih
- akne, nenavadno izgubljanje ali tanjšanje las, pordelost kože, nenavadna porazdelitev maščevja na telesu, ki lahko vključuje zmanjšanje maščevja na nogah, rokah in obrazu ter povečanje trebušne maščobe, prekomerno znojenje, nočno znojenje, zadebeljenost in srbenje kože zaradi stalnega praskanja, poškodbe kože, suha koža
- bolečine v sklepih, boleča bolezen sklepov, bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh/mišicah, občutljivost ali šibkost mišic, bolečina v vratu, bolečine v rokah ali nogah, vnetje tetiv, zmanjšanje količine mineralov v kosteh
- ledvični kamni, uriniranje ponoči, ledvična cista
- motnje erekcije, povečanje prsi pri moških, menopavzalni simptomi
- nelagodje v prsih, mrzlica, oteklost obraza, občutek živčnosti, splošno slabo počutje, bula na vratu, otekanje dlani, gležnjev ali stopal, bolečina
- zmanjšano število belih krvnih celic, zmanjšano število trombocitov (vrste krvnih celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi), rezultati preiskav krvi, ki kažejo na zmanjšano delovanje ledvic, visok krvni sladkor, zvišani mišični encimi v krvi, sladkor v urinu, rdeče krvne celice v urinu, povečanje telesne mase, povečanje obsega pasu, znižana vrednost beljakovin (albuminov) v krvi, podaljšan čas strjevanja krvi

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

- hiperaktivnost

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Isentress**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v tesno zaprti platenki s sušilnim sredstvom za zagotovitev zaščite pred vlago. Ne pogoltnite sušilnega sredstva.
- Pred pretrganjem tesnila za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Isentress**

Učinkovina je raltegravir.

#### Žvečljive tablete – 25 mg:

Ena žvečljiva tableta vsebuje 25 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli).

Druge sestavine zdravila so: hidroksipropilceluloza, sukraloza, natrijev saharinat, natrijev citrat dihidrat, manitol (E 421), rumeni železov oksid, monoamonijev glicirizinat, sorbitol (E 420), fruktoza, naravne in umetne arome (pomaranča, banana in sredstvo za prekrivanje okusa), aspartam (E 951), saharoza, krosповidon tipa A, magnezijev stearat, natrijev stearilfumarat, etilceluloza 20 cP, amonijev hidroksid, srednjeveržni trigliceridi, oleinska kislina, hipromeloza 2910/6cP in makrogol/PEG 400.

#### Žvečljive tablete – 100 mg:

Ena žvečljiva tableta vsebuje 100 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli).

Druge sestavine zdravila so: hidroksipropilceluloza, sukraloza, natrijev saharinat, natrijev citrat dihidrat, manitol (E 421), rdeči železov oksid, rumeni železov oksid, monoamonijev glicirizinat, sorbitol (E 420), fruktoza, naravne in umetne arome (pomaranča, banana in sredstvo za prekrivanje okusa), aspartam (E 951), saharoza, krosповidon tipa A, magnezijev stearat, natrijev stearilfumarat, etilceluloza 20 cP, amonijev hidroksid, srednjeveržni trigliceridi, oleinska kislina, hipromeloza 2910/6cP in makrogol/PEG 400.

### **Izgled zdravila Isentress in vsebina pakiranja**

#### Isentress 25 mg žvečljive tablete:

Žvečljiva tableta z okusom po pomaranči in banani je okrogla in blede rumene barve, označena z logotipom podjetja MSD na eni in oznako "473" na drugi strani.

Na voljo je ena velikost pakiranja: 1 platenka s 60 tabletami. Platenka vsebuje sušilno sredstvo.

#### Isentress 100 mg žvečljive tablete:

Bledo oranžna, ovalna žvečljiva tableta, z okusom po pomaranči in banani, z razdelilno zarezo na obeh straneh, označena z logotipom podjetja MSD in oznako "477" na eni strani in brez oznak na drugi strani.

Na voljo je ena velikost pakiranja: 1 platenka s 60 tabletami. Platenka vsebuje sušilno sredstvo.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

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

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

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

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com



**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.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@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano <{MM/LLLL}> <{mesec LLLL}>.**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Navodilo za uporabo

### Isentress 100 mg zrnca za peroralno suspenzijo raltegravir

**Če ste starš ali skrbnik otroka, ki jemlje zdravilo Isentress, natančno preberite navodilo. Pred začetkom dajanja zdravila otroku natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Isentress in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Isentress
3. Kako jemati zdravilo Isentress
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Isentress
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. **Navodila za uporabo** – glejte knjižico z navodili, kako pripraviti in dati zdravilo

## **1. Kaj je zdravilo Isentress in za kaj ga uporabljamo**

### **Kaj je zdravilo Isentress**

Zdravilo Isentress vsebuje učinkovino raltegravir. Zdravilo Isentress je protivirusno zdravilo, ki deluje proti virusu humane imunske pomanjkljivosti (HIV), ki povzroča sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS).

### **Kako deluje zdravilo Isentress**

Virus izloča encim HIV integrazo, ki virusu pomaga, da se razmnožuje v telesnih celicah. Zdravilo Isentress prepreči delovanje tega encima. Pri sočasni uporabi z drugimi zdravili lahko zdravilo Isentress zmanjša količino virusa HIV v krvi (ki jo imenujemo "virusna obremenitev") in poveča število CD4 celic (vrsta belih krvnih celic, ki imajo pomembno vlogo pri vzdrževanju zdravega imunskega sistema, ki se bori proti okužbi). Z zmanjšanjem količine virusa HIV se lahko izboljša delovanje imunskega sistema, kar pomeni, da se bo telo lahko bolje branilo pred okužbo.

### **Kdaj uporabljamo zdravilo Isentress**

Zdravilo Isentress se uporablja za zdravljenje odraslih, mladostnikov, otrok, malčkov in dojenčkov, okuženih z virusom HIV, in za zdravljenje novorojenčkov, izpostavljenih okužbi z virusom HIV-1 preko matere. Zdravnik vam je zdravilo Isentress predpisal, da bi zdravilo pomagalo obvladovati okužbo z virusom HIV.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Isentress**

### **Ne jemljite zdravila Isentress**

- če ste alergični na raltegravir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Isentress se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zavedati se morate, da zdravilo Isentress okužbe z virusom HIV ne more pozdraviti. To pomeni, da se še vedno lahko pojavijo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo z virusom HIV. Med zdravljenjem z zdravilom Isentress morate redno obiskovati zdravnika.

#### Duševne težave

Zdravniku povejte, če ste kdaj imeli depresijo ali duševno bolezen. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali to zdravilo, so poročali o depresiji, vključno s samomorilnimi mislimi in obnašanjem, še posebej pri bolnikih, ki so že kdaj prej imeli depresijo ali duševno bolezen.

#### Težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmrtnje kostnine zaradi nezadostne prekrvavljenosti kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, zdravljenje s kortikosteroidi, uživanje alkohola, močno zmanjšano delovanje imunskega sistema in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so okorelost, bolečnost in bolečine v sklepih (predvsem v kolčnem, kolenskem in ramenskem sklepu) ter težave pri gibanju. Če opazite katerega koli od teh simptomov, o tem obvestite zdravnika.

#### Težave z jetri

Če ste kdaj imeli težave z jetri, vključno s hepatitisom B ali hepatitisom C, to povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri. Zdravnik lahko z ustreznimi preiskavami določi stopnjo obolenja jeter in tako preveri primernost zdravljenja s tem zdravilom.

#### Okužbe

Če opazite kateri koli simptom okužbe, kot sta zvišana telesna temperatura in/ali slabo počutje, o tem nemudoma obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro. Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo z virusom HIV in predhodno oportunistično okužbo, se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe z virusom HIV pojavijo znaki in simptomi vnetja zaradi predhodne okužbe. Ti simptomi so verjetno posledica izboljšanja telesnega imunskega odziva, ki telesu omogoči, da se brani pred okužbami, ki so pred tem morda bile prisotne brez opaznih simptomov.

Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabeledost, oslabeledost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

#### Težave z mišicami

Če med jemanjem tega zdravila začutite nepojasnjeno bolečino v mišicah, občutljivost ali oslabeledost mišic, se nemudoma posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### Težave s kožo

Če se pri vas pojavi izpuščaj, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo to zdravilo, so poročali o hudih in življenjsko nevarnih kožnih in alergijskih reakcijah.

#### **Druga zdravila in zdravilo Isentress**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo na recept ali brez recepta.

Zdravilo Isentress lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili.

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati:

- antacide (zdravila, ki nevtralizirajo kislino vsebino želodca in tako lajšajo prebavne težave in zgago). Jemanje zdravila Isentress z določenimi antacidi (tistimi, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij) ni priporočljivo. Glede uporabe drugih antacidov, ki jih lahko jemljete, se posvetujte z zdravnikom.

- železove soli (za zdravljenje in preprečevanje pomanjkanja železa ali anemije). Med jemanjem železovih soli in jemanjem zdravila Isentress morate počakati vsaj dve uri, ker lahko ta zdravila zmanjšajo učinkovitost zdravila Isentress.
- rifampicin (zdravilo za zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza), ker lahko zniža koncentracijo zdravila Isentress v krvi. Če jemljete rifampicin, vam bo zdravnik morda povečal odmerek zdravila Isentress.

### **Zdravilo Isentress skupaj s hrano in pijačo**

Glejte poglavje 3.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- Uporaba zdravila Isentress zrnca za peroralno suspenzijo med nosečnostjo ni priporočljiva, saj uporabe tega zdravila pri nosečnicah niso raziskovali.
- Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.
- Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.

Če ste noseči ali dojite, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete katero koli zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Če ste med jemanjem tega zdravila omotični, ne smete upravljati s stroji, voziti ali kolesariti.

### **Isentress 100 mg zrnca za peroralno suspenzijo vsebujejo fruktozo**

To zdravilo vsebuje do 0,5 mg fruktoze v eni vrečici.

Fruktoza lahko poškoduje zobe.

### **Isentress 100 mg zrnca za peroralno suspenzijo vsebujejo sorbitol**

To zdravilo vsebuje do 1,5 mg sorbitola (E 420) v eni vrečici.

### **Isentress 100 mg zrnca za peroralno suspenzijo vsebujejo saharozo**

To zdravilo vsebuje do 4,7 mg saharoze v eni vrečici.

Saharozu lahko škoduje zobem.

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

### **Isentress 100 mg zrnca za peroralno suspenzijo vsebujejo natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilo Isentress**

Pri dajanju tega zdravila otroku natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Zdravilo Isentress je treba uporabljati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

- Za navodila, kako pripraviti in dati odmerek zdravila Isentress, glejte navodila za uporabo v knjižici. Knjižico shranite in se po njej ravnajte vsakokrat, ko pripravljate zdravilo. Knjižico prinesite s seboj, ko ima otrok pregled.
- Poskrbite, da vam bo zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra pojasnil/a, kako zmešati in otroku dati pravi odmerek.
- Zrnca je treba pred uporabo zmešati z vodo. Mešanico morate otroku dati v 30 minutah po mešanju.
- Odmerek se bo sčasoma spreminjal. Upoštevajte navodila zdravnika. Zdravnik vam bo povedal, ali morate zdravilo Isentress otroku nehati dajati in kdaj.

### **Koliko zdravila vzeti**

Zdravnik bo določil ustrezen odmerek zrnca za peroralno suspenzijo glede na starost in telesno maso dojenčka ali malčka. Zdravnik vam bo povedal, koliko peroralne suspenzije morate dati dojenčku ali malčku.

Otrok lahko zdravilo vzame skupaj s hrano ali pijačo ali brez.

Zdravilo Isentress je na voljo tudi v obliki 400 mg tablet, 600 mg tablet ter žvečljivih tablet. Zrnca za peroralno suspenzijo, žvečljivih tablet, 600 mg tablet ali 400 mg tablet ne smete medsebojno menjavati, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Otroka morate redno voditi na preglede k zdravniku, saj je odmerek zdravila Isentress treba prilagajati glede na otrokovo starost, rast ali telesno maso. Ko bo otrok lahko žvečil tableto, bo zdravnik predpisal zdravljenje z žvečljivimi tabletami.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Isentress, kot bi smeli**

Ne jemljite večjega odmerka zdravila Isentress, kot vam ga je predpisal zdravnik. Če ste vzeli prevelik odmerek, se posvetujte z zdravnikom.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Isentress**

- Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite.
- Če je že skoraj čas, da vzamete naslednji odmerek, pozabljeni odmerek izpustite in nadaljujte z jemanjem zdravila ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Isentress**

Pomembno je, da zdravilo Isentress jemljete natančno po navodilih zdravnika. Ne spreminjajte odmerka in ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Zdravila ne smete prenehati jemati, ker:

- je zelo pomembno, da vsa zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV jemljete natančno po navodilih zdravnika in ob predpisanem času. Na ta način bo delovanje vseh zdravil boljše, možnost, da zdravila proti virusu HIV ne bi pomagala (kar imenujemo tudi odpornost na zdravilo) pa je pri tem manjša.
- Ko vam začne zdravilo Isentress zmanjkovati, si pravočasno priskrbite novega. To je zelo pomembno, saj ne smete biti brez zdravila, tudi kratek čas ne. Med kratkotrajnim obdobjem brez jemanja zdravila se lahko količina virusa v krvi poveča, kar lahko pomeni, da bo virus HIV postal odporen na zdravilo Isentress, okužbo pa bo nato težje zdraviti.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Resni neželeni učinki** – ti so občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

**Če opazite kar koli od naštetega, takoj obiščite zdravnika:**

- okužba s herpesom, vključno s pasavcem
- anemija, tudi zaradi pomanjkanja železa
- znaki in simptomi okužbe ali vnetja
- duševne motnje
- poskus ali namen samomora
- vnetje želodca
- vnetje jeter
- odpoved jeter

- alergijski izpuščaj
- določene vrste težav z ledvicami
- zaužitje večje količine zdravila, kot je priporočljivo

Če opazite katerega izmed zgoraj navedenih neželenih učinkov, takoj obiščite zdravnika.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- zmanjšanje apetita
- težave s spanjem, nenormalne sanje, nočne more, nenormalno obnašanje, občutki globoke žalosti in ničvrednosti
- omotica, glavobol
- občutek vrtenja
- napenjanje, bolečine v trebuhu, driska, preveč plina v želodcu ali črevesju, siljenje na bruhanje, bruhanje, želodčne težave, spahovanje
- določene vrste izpuščaja (pogosteje pri jemanju skupaj z darunavirjem)
- utrujenost, neobičajna utrujenost ali oslabelost, zvišana telesna temperatura
- zvišane vrednosti krvnih jetrnih testov, nenormalne bele krvne celice, zvišana koncentracija maščob v krvi, zvišane vrednosti encimov iz žlez slinavk ali trebušne slinavke

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- okužba korenin las ali dlak, gripa, virusna okužba kože, bruhanje ali driska zaradi povzročitelja okužbe, okužba zgornjih dihalnih poti, gnojno vnetje bezgavk
- bradavica
- bolečina v bezgavkah, nizko število belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbi, otekle bezgavke na vratu, pod pazduho in v dimljah
- alergijska reakcija
- povečanje apetita, sladkorna bolezen, zvišani holesterol in lipidi v krvi, visoke vrednosti sladkorja v krvi, prekomerna žeja, huda izguba telesne mase, visoke vrednosti maščob (kot so holesterol in trigliceridi) v krvi, motnja prerazporeditve telesnega maščevja
- občutek tesnobe, občutek zmedenosti, depresivno razpoloženje, spremembe razpoloženja, panični napad
- izguba spomina, bolečina v roki zaradi pritiska na živec, motnje pozornosti, omotica po hitri spremembi položaja telesa, nenormalen okus, večja zaspanost, pomanjkanje energije, pozabljivost, migrena, zmanjšana občutljivost za dotik, omrtvelost ali šibkost v rokah in/ali nogah, mravljinčenje, zaspanost, tenzijski glavobol, tresenje, slaba kakovost spanca
- motnja vida
- brenčanje, piskanje, žvižganje, zvonjenje ali drugi nenehni zvoki v ušesih
- razbijanje srca (palpitacije), nizek srčni utrip, hitro ali neredno bitje srca
- naval vročine, visok krvni pritisk
- rezek, hripav ali nenaraven glas, krvavitev iz nosu, zamašenost nosu
- bolečina v zgornjem delu trebuha, nelagodje v danki, zaprtje, suha usta, zgaga, bolečine pri požiranju, vnetje trebušne slinavke, razjeda ali draženje v želodcu ali zgornjem delu črevesja, krvavitev iz zadnjika, nelagodje v želodcu, vnetje dlesni, otečen, rdeč, boleč jezik
- nabiranje maščobe v jetrih
- akne, nenavadno izgubljanje ali tanjšanje las, pordelost kože, nenavadna porazdelitev maščevja na telesu, ki lahko vključuje zmanjšanje maščevja na nogah, rokah in obrazu ter povečanje trebušne maščobe, prekomerno znojenje, nočno znojenje, zadebeljenost in srbenje kože zaradi stalnega praskanja, poškodbe kože, suha koža
- bolečine v sklepih, boleča bolezen sklepov, bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh/mišicah, občutljivost ali šibkost mišic, bolečina v vratu, bolečine v rokah ali nogah, vnetje tetiv, zmanjšanje količine mineralov v kosteh
- ledvični kamni, uriniranje ponoči, ledvična cista
- motnje erekcije, povečanje prsi pri moških, menopavzalni simptomi
- nelagodje v prsih, mrzlica, oteklost obraza, občutek živčnosti, splošno slabo počutje, bula na vratu, otekanje dlani, gležnjev ali stopal, bolečina

- zmanjšano število belih krvnih celic, zmanjšano število trombocitov (vrste krvnih celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi), rezultati preiskav krvi, ki kažejo na zmanjšano delovanje ledvic, visok krvni sladkor, zvišani mišični encimi v krvi, sladkor v urinu, rdeče krvne celice v urinu, povečanje telesne mase, povečanje obsega pasu, znižana vrednost beljakovin (albuminov) v krvi, podaljšan čas strjevanja krvi

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

- hiperaktivnost

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Isentress**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vrečici poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Zrnca za peroralno suspenzijo morate bolniku dati v 30 minutah po mešanju.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Ne odpirajte vrečic zdravila Isentress, dokler niste pripravljeni za pripravo odmerka.

Za pravilno odstranjevanje preostalega zdravila glejte knjižico z navodili za uporabo zdravila.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Isentress**

Učinkovina je raltegravir. Ena vrečica z zrnca za peroralno suspenzijo za enkratno uporabo vsebuje 100 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli).

Druge sestavine zdravila so: hidroksipropilceluloza, sukraloza, manitol (E 421), monoamonijev glicirizinat, sorbitol (E 420), fruktoza, aroma banane, saharoza, krosповidon tipa A, magnezijev stearat, etilceluloza 20 cP, amonijev hidroksid, srednjeveržni trigliceridi, oleinska kislina, hipromeloza 2910/6cP, makrogol/PEG 400, mikrokristalna celuloza in natrijev karmelozat.

### **Izgled zdravila Isentress in vsebina pakiranja**

Zrnca za peroralno suspenzijo z okusom banane so bel do sivo bel prašek, ki lahko vsebuje rumene ali bež do rumeno rjave delce, v vrečici za enkratno uporabo.

Na voljo je ena velikost pakiranja: 1 škatla s 60 vrečicami, dvema 10-ml brizgama, dvema 3-ml brizgama, dvema 1-ml brizgama, dvema posodicama za mešanje; v pakiranju sta tudi to navodilo za uporabo in knjižica z navodili za uporabo. Ena vrečica za enkratno uporabo vsebuje 100 mg raltegravirja; vsebino vrečice je treba suspendirati v 10 ml vode, tako da je končna koncentracija 10 mg/ml.

## Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

### **Danmark**

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

### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

### **Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

### **Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

### **Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

### **Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

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

### **Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com



**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.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@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano <{MM/LLLL}> <{mesec LLLL}>.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Navodila za uporabo

**Knjižico prinesite s seboj na vsak otrokov pregled.**

**Zdravilo Isentress 100 mg zrnca za peroralno suspenzijo**  
raltegravir

## Navodila za uporabo za dojenčke

**Poskrbite, da boste prebrali in razumeli ta navodila za uporabo.**

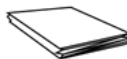
### Preden začnete

**Opomba:** Poskrbite, da vam bo zdravnik pokazal, kako pripravite in date zdravilo Isentress za peroralno suspenzijo.

- Preden začnete, morate biti prepričani, da ta navodila razumete. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom.
- Zelo pomembno je, da vodo in zdravilo Isentress skrbno odmerite s pravo brizgo.
- Preden otroku daste zdravilo Isentress, preverite datum izteka roka uporabnosti. Datum izteka roka uporabnosti je natisnjen na škatli in na vrečicah zdravila Isentress.
- Količina zdravila Isentress je odvisna od otrokove starosti in telesne mase, zato se bo sčasoma spreminjala.  
Zdravnik bo otroka na vsakem pregledu stehal in vam bo potem povedal, kolikšen je pravi odmerek.  
Pazite, da boste prihajali na preglede k zdravniku, da boste dobili nova navodila za odmerjanja, ko bo otrok rasel.  
V prvem tednu otrokovega življenja mu boste zdravilo Isentress dajali enkrat na dan. Pozneje mu ga boste dajali dvakrat na dan.
- Ta knjižica pojasnjuje, kako:
  - zmešate zdravilo Isentress v tekočo obliko
  - z uporabo brizge odmerite pravi odmerek
  - zdravilo Isentress daste otroku
  - opravite čiščenje

### Vsebina kompleta

- Zunanja ovojnina
- Navodila (ta knjižica)
- Navodilo za uporabo
- 2 posodici za mešanje



- 60 vrečic zrn zdravila Isentress

- 6 brizg



2 **modri** (10-ml) brizgi



2 **zeleni** (3-ml) brizgi



2 **beli** (1-ml) brizgi

V kompletu sta še ena dodatna posodica in komplet brizg za primer, da se kakšen izgubi ali poškoduje. Poškodovanih posodic in brizg ne uporabljajte.

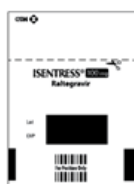
### 1. korak Pripravite se

- Položite otroka na varno mesto. Za pripravo zdravila Isentress boste potrebovali obe roki.
- Umijte si roke z milom in vodo.
- Vzemite, kar potrebujete za pripravo 1 odmerka in vse to položite na čisto površino:



1 posodica za mešanje

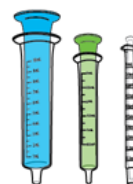
(uporabite jeziček na posodici za mešanje, da boste odprli pokrovček)



1 vrečica zrn zdravila Isentress



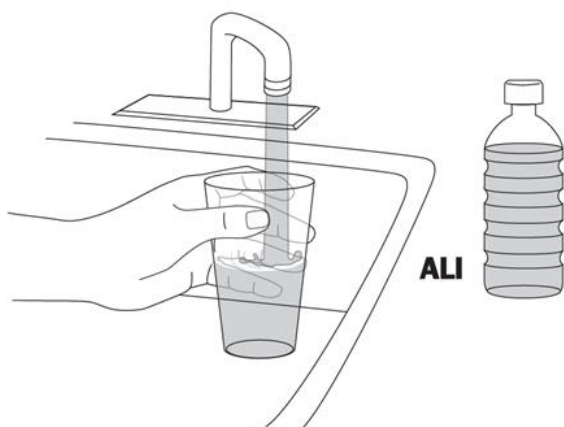
čist kozarec



3 brizge  
(pripravljeno imejte po eno vsake velikosti, a potrebovali boste le 1 ali 2, odvisno od velikosti odmerka)

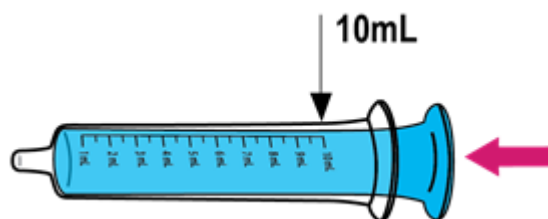
## 2. korak Kozarec napolnite z vodo

Čist kozarec napolnite s pitno vodo sobne temperature iz pipe ali uporabite ustekleničeno vodo brez mehurčkov.

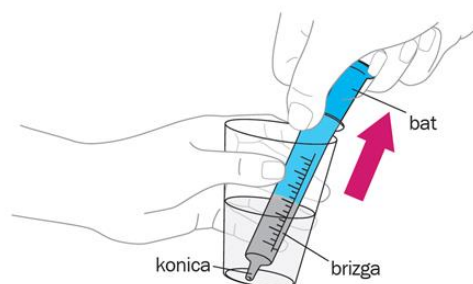


## 3. korak Modro brizgo napolnite z vodo

Bat **modre** brizge potisnite v brizgo, kolikor daleč gre.

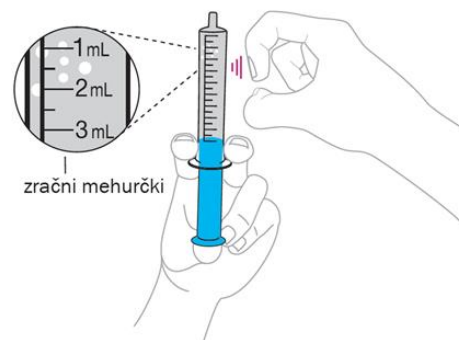


Konico brizge potopite v kozarec vode.  
Bat izvlecite nazaj ven.  
Ustavite se, ko pridete do oznake 10 ml.

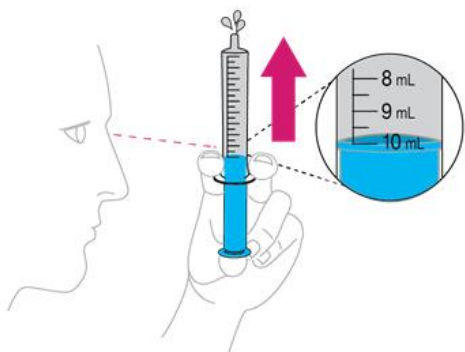


## 4. korak Preverite, ali so v brizgi zračni mehurčki

Brizgo držite tako, da je njena konica obrnjena navzgor.  
Potrkajte po njej s prstom, da se bodo morebitni zračni mehurčki dvignili na vrh.

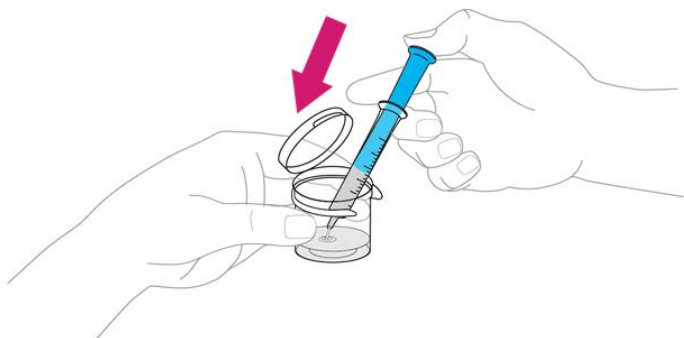


Bat počasi potiskajte navzgor, tako da bo zrak šel ven.



Ponovno preverite količino vode v brizgi. Če je vode manj kot 10 ml, konico brizge potopite nazaj v vodo in potegnite bat, dokler ne pridete do oznake 10 ml.

### 5. korak 10 ml vode dodajte v posodico za mešanje



### 6. korak V posodico dodajte zdravilo Isentress

#### **Opozorilo, preden dodate zdravilo Isentress:**

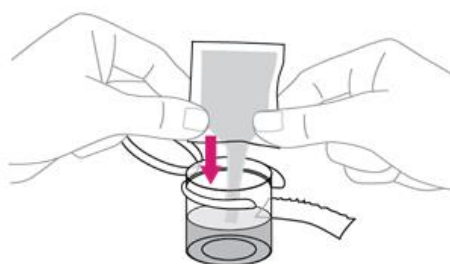
Poskrbite, da boste vi in otrok pripravljeni! Potem ko zdravilo Isentress premešate, ga uporabite v 30 minutah.

Potem ko ste otroku dali odmerek, ves morebitni preostanek zdravila Isentress zavržite.



Vrečico odprite tako, da jo pretrgate ali odrežete in vsujete vsa zrnca v vodo, ki je v posodici za mešanje. Preverite, da je vrečica popolnoma prazna.

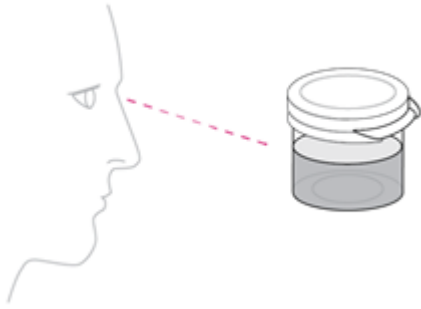
Vzemite 1 vrečico zdravila ISENTRESS in zrnca stresite, da bodo na dnu vrečice.



### 7. korak Zdravilo Isentress zmešajte z vodo

Pokrovček posodice za mešanje zaprite. Posodico za mešanje previdno vrtite 45 sekund s krožnim gibanjem, da boste zmešali zrnca in vodo. Uporabite uro ali štoparico, da boste odmerili 45 sekund. **Mešanice NE STRESAJTE**





Preverite in se prepričajte, da so zrnca zmešana.  
 Če še niso, še malo vrtite.  
 Mešanica mora biti motnega videza.

### 8. korak Preverite svoj recept

Uporabite odmerek v "ml", ki ga je predpisal zdravnik.

Ne pozabite, da se lahko odmerek spremeni vsakokrat, ko obiščete zdravnika, zato se prepričajte, da ste seznanjeni z vsemi najnovejšimi navodili. Poskrbite, da boste šli na vse preglede k zdravniku, tako da bo vaš otrok prejemal pravi odmerek!

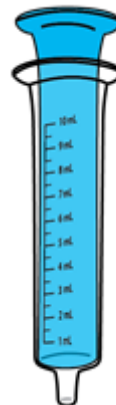
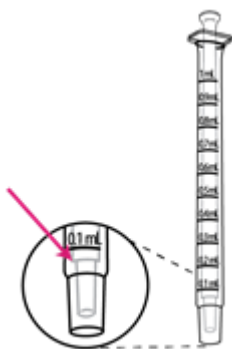
### 9. korak Izberite brizgo, ki jo potrebujete

Izberite pravo brizgo za otrokov odmerek:

**BELA**  
 (1-ml)  
 za 1 ml ali manj

**ZELENA**  
 (3-ml)  
 za 1,5 ml do 3 ml

**MODRA**  
 (10-ml)  
 za 3,5 ml do 10 ml



premknite ta del  
 bata do prave oznake  
 na brizgi

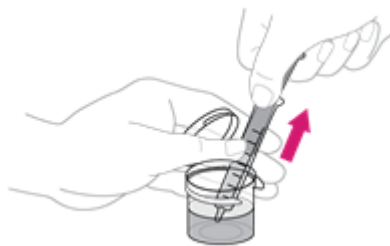
Potem na telesu brizge poiščite oznako ml, ki se ujema z otrokovim odmerkom.

### 10. korak Odmerite zdravilo Isentress

Bat potisnite v telo brizge,  
 kolikor daleč gre.



Konico brizge potopite v posodico s pripravljenim zdravilom Isentress in izvlecite bat.



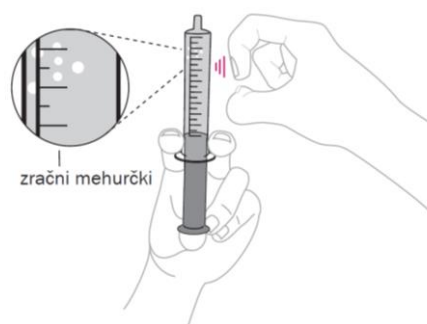
Ustavite se, ko dosežete črto, ki ustreza otrokovemu predpisanemu odmerku.

**POMEMBNO:**

- Odmerek za vašega otroka se lahko razlikuje od odmerka, prikazanega na tej sliki.
- Običajno bo v posodici za mešanje ostalo nekaj pripravljenega zdravila Isentress.

**11. korak Preverite, ali so v brizgi zračni mehurčki**

Brizgo držite tako, da je njena konica obrnjena navzgor. Potrkajte po njej s prstom, da se bodo morebitni zračni mehurčki dvignili na vrh.



Bat počasi potiskajte, da bo zrak šel ven.



Ponovno preverite količino zdravila Isentress v brizgi.

Če je količina manjša od predpisanega odmerka, znova potopite konico v posodico s pripravljenim zdravilom Isentress in potegnite bat ven, dokler ne dosežete oznake pravega odmerka.

**12. korak Zdravilo Isentress dajte otroku**

Konico brizge položite v otrokova usta, in sicer tako, da se dotika levega ali desnega lica.



Bat počasi potiskajte, da boste dali pripravljeno zdravilo Isentress. Če se otrok upira, vzemite konico brizge iz ust in poskusite znova. Pomembno je, da otrok dobi celotni predpisani odmerek (malenkost, ki ostane v konici brizge, je v redu).

**POMEMBNO:** Če otrok ne zaužije celotnega predpisanega odmerka ali ga nekaj izpljune, se posvetujte z zdravnikom, da vam bo povedal, kako ukrepati.

### 13. korak Čiščenje

Preostanek pripravljene zdravila Isentress vlijte med odpadke.

**Ne vlijte ga v vodovodni odtok.**

Bate potegnite iz uporabljenih brizg.

Brizge, bate in posodico za mešanje operite na roke s toplo vodo in sredstvom za pranje posode. Ne pomivajte v pomivalnem stroju.

Splaknite z vodo in pustite, da se posuši na zraku. Shranite vse skupaj na varnem, suhem mestu.

### Kako naj shranjujem zdravilo Isentress?

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Ne odpirajte vrečic zdravila Isentress, dokler niste pripravljene za pripravo odmerka.



**Pazite, da boste prihajali na preglede k zdravniku, tako da boste vedno vedeli, koliko zdravila Isentress morate dati.**