

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ISENTRESS 400 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 26,06 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Różowa, owalna tabletki, oznakowana "227" po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ISENTRESS jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1) (patrz punkty 4.2, 4.4, 5.1 i 5.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć lekarz doświadczony w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

ISENTRESS należy stosować w skojarzeniu z innymi aktywnymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (ang. anti-retroviral therapies, ART) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dorośli

Zalecana dawka wynosi 400 mg (jedna tabletki) dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka dla dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 25 kg wynosi 400 mg (jedna tabletki) dwa razy na dobę. Jeśli pacjent nie może połknąć tabletki, należy rozważyć zastosowanie tabletki do rozgryzania i żucia.

Inne dostępne postacie farmaceutyczne i moce produktu:

Produkt leczniczy ISENTRESS jest dostępny również w postaci tabletek do rozgryzania i żucia oraz w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat dawkowania należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dotyczącej tabletek do rozgryzania i żucia oraz granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności raltegrawiru u wcześniaków (<37 tygodnia ciąży) oraz u noworodków o niskiej masie urodzeniowej (<2000 g). Dane dotyczące tej populacji nie są dostępne i nie jest możliwe ustalenie zaleceń dotyczących dawkowania.

Maksymalna dawka produktu w postaci tabletek do rozgryzania i żucia wynosi 300 mg dwa razy na dobę. Tabletek o mocy 400 mg lub tabletek o mocy 600 mg nie należy zastępować tabletkami do rozgryzania i żucia ani granulatem do sporządzania zawiesiny doustnej, ponieważ postaci mają różne profile farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania tabletek do rozgryzania i żucia oraz granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej u młodzieży (w wieku od 12 do 18 lat) i u osób dorosłych zakażonych HIV.

Dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży (o masie ciała co najmniej 40 kg) produkt leczniczy ISENTRESS jest dostępny również w postaci tabletek o mocy 600 mg podawanych w dawce 1200 mg (dwie tabletki 600 mg) raz na dobę, przeznaczonych dla pacjentów wcześniej nieleczonych lub pacjentów, u których uzyskano supresję wirusologiczną podczas wcześniejszego stosowania produktu leczniczego ISENTRESS w postaci tabletek 400 mg podawanych dwa razy na dobę. Tabletek o mocy 400 mg nie należy stosować w celu podania dawki 1200 mg raz na dobę. W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat dawkowania należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dotyczącej 600 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone informacje dotyczące stosowania raltegrawiru u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego ISENTRESS w tej populacji pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności raltegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego ISENTRESS u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy ISENTRESS 400 mg tabletki można podawać niezależnie od posiłków. Tabletek nie należy żuć, rozkruszać ani dzielić ze względu na przewidywane zmiany w profilu farmakokinetycznym.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Pacjentom należy wyjaśnić, że aktualnie leczenie przeciwretrowirusowe nie powoduje całkowitego wyleczenia zakażenia HIV, nie dowiedziono także, że zapobiega przeniesieniu HIV na inne osoby przez kontakt z krwią.

Raltegrawir ma stosunkowo niską barierę genetyczną oporności. Z tego względu, kiedy to tylko możliwe, raltegrawir należy podawać w skojarzeniu z dwoma innymi aktywnymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, aby zminimalizować prawdopodobieństwo niepowodzenia wirusologicznego i rozwoju oporności (patrz punkt 5.1).

Dane z badań klinicznych dotyczące stosowania raltegrawiru u pacjentów wcześniej nieleczonych ograniczone są do leczenia skojarzonego z zastosowaniem dwóch nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (ang. nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTI) (emtrycytabiny oraz fumaranu dizoproksylu tenofowiru).

Depresja

Zgłaszano przypadki depresji, w tym myśli i zachowań samobójczych, zwłaszcza u pacjentów z depresją lub innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie. Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z depresją lub innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności raltegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania raltegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym zapaleniem wątroby, częstość występowania nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego jest większa. Pacjentów tych należy monitorować zgodnie z zasadami standardowej praktyki medycznej. Jeśli u tych pacjentów pojawią się objawy nasilenia choroby wątroby, należy rozważyć przerwę w leczeniu lub całkowite odstawienie leków.

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, ryzyko wystąpienia ciężkich, potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych dotyczących wątroby jest zwiększone.

Martwica kości

Zgłaszano przypadki rozwoju martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV i (lub) długotrwale stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, chociaż uważa się, że etiologia schorzenia jest wieloczynnikowa (obejmuje stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężkie upośledzenie odporności i wyższe wartości wskaźnika masy ciała). Należy zalecić pacjentom, aby zgłosili się do lekarza w przypadku wystąpienia bólu stawów, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV, z ciężkim niedoborem immunologicznym w chwili rozpoczęcia złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART), może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące dotąd objawów lub utajone patogeny oportunistyczne, powodująca ciężkie zaburzenia kliniczne lub nasilenie objawów. Reakcje takie obserwowano zwykle w ciągu pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami i zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (patogen znany wcześniej jako *Pneumocystis carinii*). Wszelkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i w razie konieczności zastosowania odpowiedniego leczenia.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Leki zobojętniające kwas solny w żołądku

Jednoczesne podawanie raltegrawiru z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi glin i (lub) magnez, prowadziło do zmniejszenia stężeń raltegrawiru w osoczu. Nie zaleca się

jednoczesnego podawania raltegrawiru z lekami zobojętniającymi zawierającymi glin i (lub) magnez (patrz punkt 4.5).

Ryfampicyna

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania raltegrawiru jednocześnie z silnymi induktorami urydynodifosforanu glukuronylotransferazy (UGT) 1A1 (np. ryfampicyną). Ryfampicyna powoduje zmniejszenie stężeń raltegrawiru w osoczu; jej wpływ na skuteczność działania raltegrawiru nie jest znany. Jeśli jednak nie da się uniknąć stosowania leku jednocześnie z ryfampicyną, to u pacjentów dorosłych można rozważyć podwojenie dawki raltegrawiru. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania raltegrawiru z ryfampicyną u pacjentów w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.5).

Miopatia i rabdomioliza

Zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania raltegrawiru u pacjentów, u których w przeszłości stwierdzono występowanie miopatii czy rabdomiolizy lub u których istnieją czynniki predysponujące do ich wystąpienia, w tym przyjmowanie innych produktów leczniczych związanych z występowaniem tego rodzaju zaburzeń (patrz punkt 4.8).

Ciężkie reakcje skórne i reakcje nadwrażliwości

Ciężkie, mogące zagrażać życiu oraz śmiertelne reakcje skórne opisywano w większości przypadków u pacjentów przyjmujących raltegrawir jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, których działanie wiąże się z tego typu reakcjami. Były to m.in. zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Zgłaszano także występowanie reakcji nadwrażliwości, charakteryzujących się wysypką, objawami ogólnoustrojowymi i niekiedy zaburzeniami czynności narządów, m.in. niewydolnością wątroby. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe ciężkich reakcji skórnych lub reakcji nadwrażliwości (w tym m.in. ciężka wysypka lub wysypka z gorączką, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie spojówek, obrzęk twarzy, zapalenie wątroby, eozynofilia, obrzęk naczynioruchowy), należy natychmiast przerwać stosowanie raltegrawiru oraz innych produktów leczniczych mogących wywoływać takie reakcje. Należy kontrolować stan kliniczny pacjenta, w tym aktywność aminotransferaz wątrobowych i rozpocząć stosowne leczenie. Jeśli po pojawieniu się ciężkiej wysypki opóźni się przerwanie stosowania raltegrawiru oraz innych produktów leczniczych mogących wywoływać takie reakcje, może wystąpić reakcja zagrażająca życiu.

Wysypka

U wcześniej leczonych pacjentów, którym podawano zestawy produktów leczniczych zawierające raltegrawir i darunawir, wysypka występowała częściej niż u pacjentów otrzymujących raltegrawir bez darunawiru lub darunawir bez raltegrawiru (patrz punkt 4.8).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wskazują, że raltegrawir nie jest substratem enzymów cytochromu P450 (CYP), nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 czy CYP3A, nie hamuje UDP-glukuronylotransferaz (ang. UDP glucuronosyltransferases, UGTs) 1A1 i 2B7, nie indukuje CYP3A4, ani nie hamuje procesów transportu, w których pośredniczy glikoproteina P. Na podstawie tych danych można stwierdzić, że wpływ raltegrawiru na farmakokinetykę produktów leczniczych będących substratami tych enzymów lub glikoproteiny P jest mało prawdopodobny.

W oparciu o wyniki badań *in vitro* oraz *in vivo* ustalono, że raltegrawir eliminowany jest głównie w wyniku metabolicznej reakcji glukuronidacji, w której pośredniczy UGT1A1.

Obserwowano znaczną zmienność między- i wewnątrzsobniczą farmakokinetyki raltegrawiru.

Wpływ raltegrawiru na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

W badaniach dotyczących interakcji raltegrawir nie wywierał znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę etrawiryny, marawiroku, fumaranu dizoproksylu tenofowiru, hormonalnych środków antykoncepcyjnych, metadonu, midazolamu lub boceprewiru.

W niektórych badaniach jednoczesne podawanie raltegrawiru z darunawirem powodowało nieznaczne zmniejszenie stężenia darunawiru w osoczu; mechanizm tego działania nie jest znany. Jednak wpływ raltegrawiru na stężenia darunawiru w osoczu wydaje się nie mieć znaczenia klinicznego.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę raltegrawiru

Biorąc pod uwagę, że raltegrawir jest metabolizowany głównie przez UGT1A1, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania raltegrawiru jednocześnie z silnymi induktorami UGT1A1 (np. ryfampicyną). Ryfampicyna powoduje zmniejszenie stężeń raltegrawiru w osoczu; nie jest znany jej wpływ na skuteczność działania raltegrawiru. Jeśli jednak nie da się uniknąć stosowania leku jednocześnie z ryfampicyną, to u pacjentów dorosłych można rozważyć podwojenie dawki raltegrawiru. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania raltegrawiru z ryfampicyną u pacjentów w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4). Nie jest znany wpływ innych silnych induktorów enzymów biorących udział w metabolizmie leków, takich jak fenytoina i fenobarbital, na UGT1A1. Słabsze induktory (np. efawirenz, newirapina, etrawiryna, ryfabutyna, glikokortykosteroidy, ziele dziurawca, pioglitazon) można podawać z zalecaną dawką raltegrawiru.

Jednoczesne stosowanie raltegrawiru z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami UGT1A1 (np. atazanawir), może powodować zwiększenie stężeń raltegrawiru w osoczu. Słabsze inhibitory UGT1A1 (np. indynawir, sakwinawir) mogą także powodować zwiększenie stężeń raltegrawiru w osoczu, ale w mniejszym stopniu niż atazanawir. Ponadto fumaran dizoproksylu tenofowiru może powodować zwiększenie stężenia raltegrawiru w osoczu, chociaż nie jest znany mechanizm tego zjawiska (patrz Tabela 1). W badaniach klinicznych, w ramach optymalnej terapii podstawowej, znaczna część pacjentów przyjmowała atazanawir i (lub) fumaran dizoproksylu tenofowiru, oba leki powodujące podwyższenie stężenia raltegrawiru w osoczu. Profil bezpieczeństwa u pacjentów przyjmujących atazanawir i (lub) fumaran dizoproksylu tenofowiru był na ogół zbliżony do profilu obserwowanego u pacjentów niestosujących tych leków. Z tego względu nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Jednoczesne podawanie raltegrawiru z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi dwuwartościowe kationy metali, może zmniejszać wchłanianie raltegrawiru przez chelatację, co powoduje zmniejszenie stężeń raltegrawiru w osoczu. Przyjęcie leku zobojętniającego kwas solny w żołądku, zawierającego glin i magnez w ciągu 6 godzin od podania raltegrawiru znacznie zmniejszało stężenia raltegrawiru w osoczu. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania raltegrawiru z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi glin i (lub) magnez. Jednoczesne podawanie raltegrawiru z lekiem zobojętniającym kwas solny w żołądku, zawierającym węglan wapnia powodowało zmniejszenie stężeń raltegrawiru w osoczu, jednak to oddziaływanie nie

jest uznawane za istotne klinicznie. Dlatego podczas jednoczesnego podawania raltegrawiru z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi węglan wapnia, nie jest konieczna zmiana dawki raltegrawiru.

Jednoczesne podawanie raltegrawiru z innymi lekami, powodującymi podwyższenie pH soku żołądkowego (np. omeprazolem i famotydyną) może powodować zwiększenie wchłaniania raltegrawiru, co będzie skutkowało jego zwiększonym stężeniem w osoczu (patrz Tabela 1). Profile bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów z badań fazy III, przyjmujących inhibitory pompy protonowej lub antagonistów receptora H₂ były porównywalne z profilami obserwowanymi u pacjentów niezażywających tych leków zobojętniających. Z tego względu nie jest konieczna zmiana dawki raltegrawiru podczas stosowania inhibitorów pompy protonowej lub antagonistów receptora H₂.

Wszystkie badania interakcji przeprowadzono z udziałem pacjentów dorosłych.

Tabela 1
Dane dotyczące interakcji farmakokinetycznych

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
PRZECIWRĘTROWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE		
<i>Inhibitory proteazy (PI)</i>		
atazanawir, rytonawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 41% raltegrawir C _{12h} ↑ 77% raltegrawir C _{max} ↑ 24% (hamowanie UGT1A1)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
typranawir, rytonawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 24% raltegrawir C _{12h} ↓ 55% raltegrawir C _{max} ↓ 18% (indukowanie UGT1A1)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)</i>		
efawirenz (raltegrawir 400 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↓ 36% raltegrawir C _{12h} ↓ 21% raltegrawir C _{max} ↓ 36% (indukowanie UGT1A1)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
etrawiryna (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 10% raltegrawir C _{12h} ↓ 34% raltegrawir C _{max} ↓ 11% (indukowanie UGT1A1) etrawiryna AUC ↑ 10% etrawiryna C _{12h} ↑ 17% etrawiryna C _{max} ↑ 4%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani etrawiryny.
<i>Nukleozydowe lub nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy</i>		
fumaran dizoproksylu tenofowiru (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 49% raltegrawir C _{12h} ↑ 3% raltegrawir C _{max} ↑ 64% (mechanizm interakcji nieznan) tenofowir AUC ↓ 10% tenofowir C _{24h} ↓ 13% tenofowir C _{max} ↓ 23%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani fumaranu dizoproksylu tenofowiru.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<i>Inhibitory CCR5</i>		
marawirok (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 37% raltegrawir C _{12h} ↓ 28% raltegrawir C _{max} ↓ 33% (mechanizm interakcji nieznany) marawirok AUC ↓ 14% marawirok C _{12h} ↓ 10% marawirok C _{max} ↓ 21%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani marawiroku.
PRZECIWWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE STOSOWANE W WIRUSOWYM ZAPALENIU WĄTROBY TYPU C		
<i>NS3/4A inhibitory proteazy (PI)</i>		
boceprewir (raltegrawir 400 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↑ 4% raltegrawir C _{12h} ↓ 25% raltegrawir C _{max} ↑ 11% (mechanizm interakcji nieznany)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani boceprewiru.
LEKI PRZECIWBAKTERYJNE		
<i>Leki przeciwprątkowe</i>		
ryfampicyna (raltegrawir 400 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↓ 40% raltegrawir C _{12h} ↓ 61% raltegrawir C _{max} ↓ 38% (indukowanie UGT1A1)	Ryfampicyna powoduje zmniejszenie stężenia raltegrawiru w osoczu. Jeśli nie da się uniknąć stosowania jednocześnie z ryfampicyną, można rozważyć podwojenie dawki raltegrawiru (patrz punkt 4.4).
LEKI USPOKAJAJĄCE		
midazolam (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	midazolam AUC ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani midazolamu. Wyniki te wskazują na to, że raltegrawir nie jest ani induktorem, ani inhibitorem CYP3A4, a zatem można się spodziewać, że nie wpływa na farmakokinetykę produktów leczniczych będących substratami CYP3A4.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE KWAS SOLNY W ŻOŁĄDKU, ZAWIERAJĄCE KATIONY METALI		
lek zobojętniający kwas solny w żołądku, zawierający wodorotlenki glinu i magnezu (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	<p>raltegrawir AUC ↓ 49%</p> <p>raltegrawir C_{12 h} ↓ 63%</p> <p>raltegrawir C_{max} ↓ 44%</p> <p><u>2 godziny przed raltegrawirem</u></p> <p>raltegrawir AUC ↓ 51%</p> <p>raltegrawir C_{12 h} ↓ 56%</p> <p>raltegrawir C_{max} ↓ 51%</p> <p><u>2 godziny po raltegrawirze</u></p> <p>raltegrawir AUC ↓ 30%</p> <p>raltegrawir C_{12 h} ↓ 57%</p> <p>raltegrawir C_{max} ↓ 24%</p> <p><u>6 godzin przed raltegrawirem</u></p> <p>raltegrawir AUC ↓ 13%</p> <p>raltegrawir C_{12 h} ↓ 50%</p> <p>raltegrawir C_{max} ↓ 10%</p> <p><u>6 godzin po raltegrawirze</u></p> <p>raltegrawir AUC ↓ 11%</p> <p>raltegrawir C_{12 h} ↓ 49%</p> <p>raltegrawir C_{max} ↓ 10%</p> <p>(chelatacja kationów metali)</p>	Leki zobojętniające kwas solny w żołądku, zawierające glin i magnez zmniejszają stężenia raltegrawiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania raltegrawiru z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi glin i (lub) magnez.
lek zobojętniający kwas solny w żołądku, zawierający węglan wapnia (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	<p>raltegrawir AUC ↓ 55%</p> <p>raltegrawir C_{12 h} ↓ 32%</p> <p>raltegrawir C_{max} ↓ 52%</p> <p>(chelatacja kationów metali)</p>	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
Inne LEKI ZAWIERAJĄCE KATIONY METALI		
Sole żelaza	<p>Oczekiwane:</p> <p>Raltegrawir AUC ↓</p> <p>(chelatowanie kationów metali)</p>	Oczekuje się, że podane jednocześnie sole żelaza zmniejszą stężenie raltegrawiru w osoczu; przyjmowanie soli żelaza co najmniej dwie godziny od podania raltegrawiru może pozwolić na ograniczenie tego efektu.
LEKI BLOKUJĄCE RECEPTORY H₂ I INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
omeprazol (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	<p>raltegrawir AUC ↑ 37%</p> <p>raltegrawir C_{12 h} ↑ 24%</p> <p>raltegrawir C_{max} ↑ 51%</p> <p>(zwiększona rozpuszczalność)</p>	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.
famotydyna (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	<p>raltegrawir AUC ↑ 44%</p> <p>raltegrawir C_{12 h} ↑ 6%</p> <p>raltegrawir C_{max} ↑ 60%</p> <p>(zwiększona rozpuszczalność)</p>	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
HORMONALNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
etynyloestradiał norelgestromina (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	etynyloestradiał AUC ↓ 2% etynyloestradiał C _{max} ↑ 6% norelgestromina AUC ↑ 14% norelgestromina C _{max} ↑ 29%	Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania raltegrawiru ani hormonalnych środków antykoncepcyjnych [zawierających pochodne estrogeny i (lub) progesteronu].
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE		
metadon (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki raltegrawiru ani metadonu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie pierwszego trymestru ciąży wskazują, że raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę nie wywołuje wad rozwojowych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300-1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie drugiego i (lub) trzeciego trymestru ciąży nie wskazują, że raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę zwiększa działanie szkodliwe na płód i (lub) noworodka.

Raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę może być stosowany w okresie ciąży, jeśli wymaga tego stan kliniczny.

Rejestr przypadków stosowania przeciwretrowirusowych produktów leczniczych w ciąży

W celu monitorowania wpływu na matkę i dziecko w przypadku nieumyślnego zastosowania raltegrawiru w okresie ciąży, stworzono Rejestr przypadków stosowania przeciwretrowirusowych produktów leczniczych w ciąży. Zachęca się lekarzy do wpisywania pacjentek do tego rejestru.

Podjmując decyzję o zastosowaniu przeciwretrowirusowych produktów leczniczych w celu leczenia zakażenia HIV u kobiet w ciąży i w rezultacie zmniejszeniu ryzyka przeniesienia HIV na noworodka, jako zasadę przy ocenie bezpieczeństwa dla płodu należy brać pod uwagę zarówno dane uzyskane w badaniach na zwierzętach, jak i doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Raltegrawir/metabolity przenikają do mleka ludzkiego w takim stopniu, że prawdopodobny jest wpływ na karmione piersią noworodki/dzieci. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie raltegrawiru/metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na płodność u samców i samic szczurów po podaniu dawek do 600 mg/kg mc. na dobę, które powodują 3-krotnie większą ekspozycję na produkt leczniczy w porównaniu do ekspozycji u ludzi, uzyskiwanej po podaniu zalecanych dawek.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania schematów leczenia zawierających raltegrawir u pewnej liczby pacjentów zgłaszano występowanie zawrotów głowy. Zawroty głowy mogą u niektórych pacjentów wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W randomizowanych badaniach klinicznych raltegrawir w dawce 400 mg był podawany dwa razy na dobę dorosłym pacjentom wcześniej nieleczonym (N=547) i wcześniej leczonym (N=462) przez okres do 96 tygodni w skojarzeniu z ustalonym lub zoptymalizowanym schematem leczenia. Kolejnych 531 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów otrzymywało raltegrawir w dawce 1200 mg raz na dobę jednocześnie z emtrycyabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru przez okres do 96 tygodni. Patrz punkt 5.1.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia były: ból głowy, nudności i ból brzucha. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zespół reaktywacji immunologicznej i wysypka. Odsetek przerwania leczenia raltegrawirem z powodu wystąpienia działań niepożądanych w badaniach klinicznych wyniósł 5% lub mniej.

Podczas stosowania raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę w okresie po wprowadzeniu do obrotu niezbyt często zgłaszano ciężkie działanie niepożądane, jakim jest rabdomioliza.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono, według klasyfikacji układów i narządów, działania niepożądane uznane przez badaczy za związane ze stosowaniem raltegrawiru (stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową), jak również działania niepożądane określone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstości występowania określono jako: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	opryszczka narządów płciowych, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie żołądka i jelit, opryszczka, zakażenie wirusem opryszczki, półpasiec, grypa, ropień węzła chłonного, mięczak zakaźny, zapalenie jamy nosowej i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	brodawczak skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	niedokrwistość, niedokrwistość z niedoboru żelaza, ból węzłów chłonnych, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, neutropenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	zespół reaktywacji immunologicznej, nadwrażliwość na produkt leczniczy, nadwrażliwość

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często Niezbyst często	zmniejszone łaknienie wyniszczenie, cukrzyca, dyslipidemia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hiperlipidemia, żarłoczność, zwiększone łaknienie, nadmierne pragnienie, zaburzenia tkanki tłuszczowej
Zaburzenia psychiczne	Często Niezbyst często	niezwykłe sny, bezsenność, koszmary nocne, nietypowe zachowanie, depresja zaburzenia umysłowe, próby samobójcze, niepokój, stany splątania, obniżony nastrój, ciężka depresja, bezsenność śródnocna, zmiany nastroju, napad paniki, zaburzenia snu, myśli samobójcze, zachowania samobójcze (szczególnie u pacjentów z występującymi wcześniej chorobami psychicznymi)
Zaburzenia układu nerwowego	Często Niezbyst często	zawroty głowy, ból głowy, nadpobudliwość psychoruchowa niepamięć, zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia poznawcze, zaburzenia uwagi, zawroty głowy podczas zmiany pozycji ciała, zaburzenie smaku, nadmierna senność, niedoczulica, letarg, zaburzenia pamięci, migrena, neuropatia obwodowa, parestezje, senność, napięciowy ból głowy, drżenie, niska jakość snu
Zaburzenia oka	Niezbyst często	zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często Niezbyst często	zawroty głowy szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyst często	kołatanie serca, bradykardia zatokowa, dodatkowe skurcze komorowe
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyst często	uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyst często	dysfonia, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często Niezbyst często	rozdęcie brzucha, ból brzucha, biegunka, wzdęcia, nudności, wymioty, niestrawność zapalenie żołądka, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w górnej części jamy brzusznej, tkliwość uciskowa brzucha, dyskomfort w okolicy odbytniczo-odbytowej, zaparcia, suchość w jamie ustnej, dyskomfort w nadbrzuszu, nadżerkowe zapalenie dwunastnicy, odbijanie się, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, bolesne połykanie, ostre zapalenie trzustki, wrzód żołądka, krwawienie z odbytnicy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Niezbyt często	wysypka trądzik, łysienie, trądzikowe zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, wychudzenie twarzy, nadmierne pocenie się, lipoatrofia, nabyta lipodystrofia, przerost tkanki tłuszczowej, poty nocne, świerzbieżka, świąd, świąd uogólniony, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, zmiany skórne, pokrzywka, skóra pergaminowata, zespół Stevensa-Johnsona, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	ból stawów, zapalenie stawów, ból pleców, ból w boku, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni, ból szyi, osteopenia, ból kończyn, zapalenie ścięgna, rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	niewydolność nerek, zapalenie nerek, kamica nerkowa, moczenie nocne, torbiel nerki, zaburzenia czynności nerek, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia erekcji, ginekomastia, objawy menopauzalne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Niezbyt często	zmęczenie, osłabienie, gorączka dyskomfort w klatce piersiowej, dreszcze, obrzęk twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej, uczucie zdenerwowania, złe samopoczucie, guzek podżuchwowy, obrzęki obwodowe, ból

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane Raltegrawir (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową)
Badania diagnostyczne	Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, atypowe limfocyty, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy trzustkowej we krwi
	Niezbyt często	zmniejszenie całkowitej liczby granulocytów obojętnochłonnych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zmniejszenie stężenia albumin we krwi, zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zwiększenie stężenia glukozy we krwi na czczo, występowanie glukozy w moczu, zwiększenie stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości, zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, zwiększenie stężenia lipoprotein o niskiej gęstości, zmniejszenie liczby płytek krwi, występowanie czerwonych krwinek w moczu, zwiększenie obwodu w talii, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie liczby białych krwinek
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	przypadkowe przedawkowanie

Opis wybranych działań niepożądanych

Wśród wcześniej leczonych pacjentów oraz pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy rozpoczęli terapię raltegrawirem w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, zgłoszono występowanie nowotworów złośliwych. Rodzaje i częstość występowania określonych nowotworów były takie same, jak spodziewane w populacji osób z ciężkim upośledzeniem odporności. Ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego odnotowane w tych badaniach, było zbliżone w grupach otrzymujących raltegrawir i w grupach otrzymujących porównawcze produkty lecznicze.

U pacjentów leczonych raltegrawirem obserwowano w badaniach laboratoryjnych nieprawidłowe wyniki oznaczeń aktywności kinazy kreatynowej stopnia 2-4. Zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których w przeszłości stwierdzono występowanie miopatii lub rabdomiolizy lub u których istnieją czynniki predysponujące do ich wystąpienia, w tym przyjmowanie innych produktów leczniczych związanych z występowaniem tego rodzaju zaburzeń (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z ogólnie uznanymi czynnikami ryzyka, w zaawansowanym stadium zakażenia HIV lub długotrwale stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość ich występowania nie jest znana (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych HIV, z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (ang. combination antiretroviral therapy, CART) może wystąpić reakcja zapalna na patogeny oportunistyczne niewywołujące dotychczas żadnych lub tylko śladowe objawy. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

W przypadku każdego z poniższych klinicznych działań niepożądanych stwierdzono co najmniej jedno wystąpienie o przebiegu ciężkim: opryszczka narządów płciowych, niedokrwistość, zespół reaktywacji immunologicznej, depresja, zaburzenia umysłowe, próby samobójcze, zapalenie żołądka, zapalenie wątroby, niewydolność nerek, przypadkowe przedawkowanie.

W badaniach klinicznych, prowadzonych u pacjentów wcześniej leczonych, w grupie otrzymującej raltegrawir i darunawir częściej obserwowano wysypkę, niezależnie od przyczyny, niż u pacjentów leczonych raltegrawirem bez darunawiru lub darunawirem bez raltegrawiru. Wysypki, które zostały uznane przez badacza za związane z podawanymi lekami, występowały jednak z podobną częstością. Częstość występowania wysypki z dowolnej przyczyny, skorygowana z uwzględnieniem ekspozycji, wyniosła odpowiednio 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjentolat (ang. PYR, patient-years). W przypadku wysypki związanej z lekiem, wartości wyniosły odpowiednio 2,4, 1,1 i 2,3 na 100 PYR. Wysypki obserwowane w badaniach klinicznych miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie prowadziły do przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

W badaniach klinicznych brało udział 79 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B, 84 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C i 8 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i C, leczonych raltegrawirem jednocześnie z innymi lekami stosowanymi w leczeniu HIV-1. Na ogół profil bezpieczeństwa stosowania raltegrawiru u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u pacjentów bez współistniejących zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, jednakże częstość nieprawidłowości w wynikach testów AspAT i AlAT była nieco wyższa w podgrupie pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C.

W 96. tygodniu, u pacjentów wcześniej leczonych, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych co najmniej 2. stopnia w postaci podwyższenia aktywności AspAT, AlAT lub stężenia bilirubiny całkowitej w stosunku do wartości początkowych stwierdzono odpowiednio u 29%, 34% i 13% pacjentów ze współistniejącymi zakażeniami, leczonych raltegrawirem oraz odpowiednio u 11%, 10% i 9% wszystkich pozostałych pacjentów przyjmujących raltegrawir. W 240. tygodniu, u pacjentów wcześniej nieleczonych nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych co najmniej 2. stopnia, w postaci podwyższenia aktywności AspAT, AlAT lub stężenia bilirubiny całkowitej w stosunku do wartości początkowych stwierdzono odpowiednio u 22%, 44% i 17% pacjentów ze współistniejącymi zakażeniami, leczonych raltegrawirem oraz odpowiednio u 13%, 13% i 5% wszystkich pozostałych pacjentów przyjmujących raltegrawir.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 18 lat

Raltegrawir w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi był przedmiotem badania IMPAACT P1066, przeprowadzonego z udziałem 126 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat z zakażeniem HIV-1, uprzednio leczonych przeciwretrowirusowo (patrz punkty 5.1 i 5.2). Spośród 126 pacjentów, zalecaną dawkę raltegrawiru otrzymało 96 pacjentów.

Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych związanych z produktem leczniczym, które wystąpiły do 48. tygodnia badania u 96 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przyjmujących produkt leczniczy, były porównywalne do obserwowanych u osób dorosłych.

U jednego pacjenta wystąpiły następujące związane z produktem leczniczym kliniczne działania niepożądane 3. stopnia: pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia zachowania i bezsenność; u jednego pacjenta wystąpiła ciężka, związana z produktem leczniczym wysypka alergiczna 2. stopnia.

U jednego pacjenta wystąpiły związane z produktem leczniczym nieprawidłowości w zakresie wyników badań laboratoryjnych (AspAT 4. stopnia i AlAT 3. stopnia), które uznano za ciężkie.

Niemowlęta i małe dzieci w wieku od 4 tygodni do mniej niż 2 lat

W ramach badania IMPAACT P1066 raltegrawir w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi był też badany u 26 niemowląt i małych dzieci w wieku od 4 tygodni do mniej niż 2 lat, z zakażeniem HIV-1 (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych związanych z produktem leczniczym, które wystąpiły do 48. tygodnia badania u tych 26 niemowląt i małych dzieci przyjmujących produkt leczniczy, były porównywalne do obserwowanych u osób dorosłych.

U jednego pacjenta wystąpiła ciężka, związana z produktem leczniczym wysypka alergiczna 3. stopnia, wskutek której przerwano leczenie.

Noworodki narażone na HIV-1

Do badania IMPAACT P1110 (patrz punk 5.2) włączano noworodki urodzone w co najmniej 37 tygodniu ciąży oraz o masie ciała co najmniej 2 kg. Szesnaścioro (16) noworodków otrzymało dwie dawki produktu leczniczego Isentress w 2 pierwszych tygodniach życia, a 26 noworodkom podawano dobową dawkę przez 6 tygodni; wszystkie niemowlęta obserwowano przez okres 24 tygodni. Nie obserwowano klinicznych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu, oraz odnotowano trzy laboratoryjne działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu (jeden przypadek przemijającej neutropenii 4. stopnia u pacjenta, u którego w celu zapobiegania przekazywaniu wirusa dziecku przez matkę (PMTCT, ang. prevention of mother to child transmission) stosowano zydowudynę, oraz dwa przypadki zwiększonego stężenia bilirubiny (jeden 1. stopnia i jeden 2. stopnia) uznane za nieciężkie i niewymagające specyficznego leczenia).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Nie są dostępne specyficzne informacje dotyczące leczenia przedawkowania raltegrawiru.

W przypadku przedawkowania należy zastosować standardowe postępowanie podtrzymujące czynności życiowe, np. usunąć z przewodu pokarmowego niewchłonięty produkt leczniczy, monitorować stan kliniczny pacjenta (z uwzględnieniem elektrokardiogramu), a także w razie konieczności zastosować leczenie wspomagające. Należy wziąć pod uwagę fakt, że raltegrawir stosowany klinicznie ma postać soli potasowej. Nie wiadomo, w jakim stopniu możliwa jest eliminacja raltegrawiru w wyniku dializoterapii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory integrazy, kod ATC: J05AJ01.

Mechanizm działania

Raltegrawir jest inhibitorem transferu łańcucha integrazy, działającym na ludzkie wirusy upośledzenia odporności (HIV-1). Raltegrawir hamuje aktywność katalityczną integrazy, enzymu kodowanego przez HIV, który jest niezbędny do replikacji wirusa. Zahamowanie aktywności integrazy zapobiega kowalencyjnemu włączeniu, czyli integracji genomu HIV do genomu komórki gospodarza. Genom HIV, który nie został zintegrowany, nie może kierować wytwarzaniem nowych zakaźnych cząsteczek wirusa, tak więc zahamowanie integracji zapobiega rozprzestrzenianiu się infekcji wirusowej.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Raltegrawir w stężeniu 31 ± 20 nM hamuje w 95% (IC_{95}) replikację HIV-1 (w porównaniu z hodowlą nieleczonych komórek zakażonych wirusem) w hodowli ludzkich komórek T-limfoidalnych zakażonych odmianą H9IIIB HIV-1, przystosowaną do linii komórkowej. Ponadto raltegrawir hamuje replikację wirusa w hodowli aktywowanych mitogenem ludzkich komórek jednojądrzastych z krwi obwodowej, zakażonych różnymi, pierwotnie klinicznymi izolatami HIV-1, w tym także izolatami z 5 podtypów wirusa innych niż podtyp B oraz izolatami opornymi na działanie inhibitorów odwrotnej transkryptazy i inhibitorów proteazy. W analizie jednego cyklu infekcyjnego raltegrawir wykazał działanie hamujące w odniesieniu do 23 izolatów HIV reprezentujących 5 podtypów wirusa innych niż podtyp B oraz 5 krążących form rekombinowanych, przy wartościach IC_{50} mieszczących się w zakresie od 5 do 12 nM.

Oporność

U większości wirusów wyizolowanych od pacjentów, u których leczenie raltegrawirem zakończyło się niepowodzeniem, stwierdzono wysoki stopień oporności na raltegrawir wynikający z wystąpienia co najmniej dwóch mutacji w integracie. U większości obserwowano mutacje identyfikujące (ang. signature mutations) w pozycji aminokwasu 155 (zamiana N155 na H), aminokwasu 148 (zamiana Q148 na H, K lub R) lub aminokwasu 143 (zamiana Y143 na H, C lub R) z co najmniej jedną dodatkową mutacją integrazy (na przykład: L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mutacje identyfikujące powodują zmniejszenie wrażliwości wirusa na działanie raltegrawiru, a wystąpienie dodatkowych mutacji powoduje dalsze zmniejszenie wrażliwości na raltegrawir. Do czynników wpływających na zmniejszenie prawdopodobieństwa rozwoju oporności należały: niższa początkowa wiremia oraz stosowanie innych aktywnych przeciwretrowirusowych produktów leczniczych. Mutacje odpowiedzialne za oporność na raltegrawir zwykle odpowiedzialne są również za oporność na elwitegrawir będący inhibitorem transferu łańcucha integrazy. Mutacje aminokwasu w pozycji 143 powodują większą oporność na raltegrawir niż elwitegrawir, natomiast mutacja E92Q powoduje większą oporność na elwitegrawir niż raltegrawir. Wirusy z mutacją aminokwasu w pozycji 148 wraz z jedną lub większą liczbą innych mutacji prowadzących do oporności na raltegrawir mogą również wykazywać klinicznie istotną oporność na dolutegrawir.

Doświadczenie kliniczne

Dowody na skuteczność raltegrawiru oparto na analizach danych z okresu 96 tygodni, pochodzących z dwóch randomizowanych badań z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo (BENCHMRK 1 oraz BENCHMRK 2, protokoły 018 oraz 019) z udziałem dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, oraz na analizie danych z okresu 240 tygodni, pochodzących z randomizowanego badania z podwójnie ślełą próbą z aktywnie leczoną grupą kontrolną (STARTMRK, protokół 021) z udziałem dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, nieleczonych wcześniej przeciwretrowirusowo.

Skuteczność

Pacjenci dorośli wcześniej leczeni

BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2 (wieloośrodkowe randomizowane badania przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo), których celem była ocena bezpieczeństwa stosowania oraz działania przeciwretrowirusowego raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę, porównywanego z placebo podawanym w skojarzeniu z optymalną terapią podstawową (OBT), u pacjentów zakażonych HIV w wieku co najmniej 16 lat z udokumentowaną opornością na co najmniej 1 lek przeciwretrowirusowy z każdej z 3 grup (NRTI, NNRTI, PI). Przed randomizacją badacz wybrał rodzaj OBT w oparciu o dane z wcześniejszego leczenia oraz wyniki wykonanej w punkcie początkowym genotypowej i fenotypowej analizy oporności wirusa.

Charakterystyka demograficzna (płeć, wiek i rasa) oraz charakterystyka początkowa pacjentów były porównywalne w grupie otrzymującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę i w grupie placebo. Pacjenci wcześniej przyjmowali średnio 12 przeciwretrowirusowych produktów leczniczych przez średnio 10 lat. Schemat OBT uwzględniał średnio 4 przeciwretrowirusowe produkty lecznicze.

Wyniki analizy danych z okresu 48 tygodni oraz 96 tygodni

Trwałe wyniki (z okresu 48 tygodni oraz 96 tygodni) dla pacjentów stosujących raltegrawir w zalecanej dawce wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę, pochodzące z zestawienia badań BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2, przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2
Wyniki oceny skuteczności w 48. oraz 96. tygodniu

BENCHMRK 1 i 2, dane połączone	48. tydzień		96. tydzień	
	Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Odsetek RNA HIV <400 kopii/ml (95% CI)				
Wszyscy pacjenci [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV >100 000 kopii/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤100 000 kopii/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Liczba komórek CD4				
≤50 komórek/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
>50 i ≤200 komórek/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
>200 komórek/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Wynik oceny wrażliwości (GSS) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 i powyżej	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Odsetek RNA HIV <50 kopii/ml (95% CI)				
Wszyscy pacjenci [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV >100 000 kopii/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤100 000 kopii/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Liczba komórek CD4				
≤50 komórek/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
>50 i ≤200 komórek/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
>200 komórek/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Wynik oceny wrażliwości (GSS) [§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)

BENCHMRK 1 i 2, dane połączone	48. tydzień		96. tydzień	
	Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
2 i powyżej	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Średnia zmiana liczby komórek CD4 (95% CI), komórek/mm³				
Wszyscy pacjenci [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV >100 000 kopii/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤100 000 kopii/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Liczba komórek CD4				
≤50 komórek/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
>50 i ≤200 komórek/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
>200 komórek/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Wynik oceny wrażliwości (GSS) [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 i powyżej	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] W przypadku osób, które nie ukończyły badania, zakłada się niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie zrezygnowali z udziału w badaniu, przypisuje się niepowodzenie leczenia. Podano odsetek pacjentów reagujących na leczenie i 95% przedziały ufności (CI).

[‡] W analizie według czynników prognostycznych niepowodzenia wirusologiczne przeniesiono na koniec badania jako procent grup <400 i 50 kopii/ml. W analizie średniej zmiany liczby komórek CD4, w przypadku niepowodzeń wirusologicznych przyjęto wartości początkowe zgodnie z zasadą „baseline-carry-forward”.

[§] Wskaźnik wrażliwości genotypowej (ang. Genotypic Sensitivity Score, GSS) zdefiniowano jako całkowitą liczbę doustnych leków przeciwretrowirusowych zastosowanych w ramach optymalnej terapii podstawowej (OBT), wobec których izolowane od pacjenta wirusy wykazywały wrażliwość genotypową według wyników testu oporności genotypowej. Enfuwirtyd zastosowany w schemacie OBT u pacjentów nieleczonych wcześniej enfuwirtydem zaliczono jako jeden lek aktywny w OBT. Podobnie darunawir zastosowany w schemacie OBT u pacjentów nieleczonych wcześniej darunawirem zaliczono jako jeden lek aktywny w OBT.

Stosując raltegrawir, odpowiedź wirusologiczną (przyjęto, że jeśli pacjent nie ukończył badania, oznacza to niepowodzenie leczenia) oznaczającą miano RNA HIV <50 kopii/ml, osiągnięto u 61,7% pacjentów w 16. tygodniu, u 62,1% w 48. tygodniu i u 57,0% w 96. tygodniu. U niektórych pacjentów nastąpił nawrót wirerii pomiędzy 16. a 96. tygodniem. Czynniki związane z niepowodzeniem były: wysokie początkowe miano wirusa oraz brak przynajmniej jednej silnie działającej substancji czynnej w OBT.

Zmiana leczenia na raltegrawir

W badaniach SWITCHMRK 1 oraz SWITCHMRK 2 (protokoły 032 i 033) oceniano pacjentów zakażonych wirusem HIV poddanych terapii supresyjnej (w badaniu przesiewowym: RNA HIV <50 kopii/ml; stały schemat leczenia w okresie >3 miesięcy) z zastosowaniem lopinawiru w dawce 200 mg z rytonawirem w dawce 50 mg, 2 tabletki dwa razy na dobę, oraz co najmniej dwóch nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy: pacjentów losowo przydzielono w stosunku liczbowym 1:1 do grupy kontynuującej leczenie z zastosowaniem lopinawiru z rytonawirem, 2 tabletki dwa razy na dobę (odpowiednio n=174 i n=178) lub do grupy przyjmującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę zamiast lopinawiru z rytonawirem (odpowiednio n=174 i n=176). Z udziału w badaniu nie wykluczono pacjentów, u których wcześniejsze leczenie zakończyło się niepowodzeniem wirusologicznym, nie istniały również ograniczenia pod względem liczby poprzednich terapii przeciwretrowirusowych.

Badania te zakończono po przeprowadzeniu analizy pierwszorzędowych punktów końcowych skuteczności w 24. tygodniu ze względu na brak wyników wskazujących na równoważność leczenia raltegrawirem z leczeniem lopinawirem z rytonawirem. W obu badaniach, w 24. tygodniu wykazano stałą supresję RNA HIV do poziomu poniżej 50 kopii/ml u 84,4% pacjentów z grupy przyjmującej raltegrawir w porównaniu z 90,6% pacjentów z grupy otrzymującej lopinawir z rytonawirem (nieukończenie leczenia = brak powodzenia terapii). Konieczność podawania raltegrawiru z dwoma innymi aktywnymi produktami leczniczymi - patrz punkt 4.4.

Pacjenci dorośli wcześniej nieleczeni

W badaniu STARTMRK (wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i aktywnie leczoną grupą kontrolną) oceniano bezpieczeństwo stosowania i aktywność przeciwwirusową raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z efawirenzem w dawce 600 mg przed snem, w skojarzeniu z podawanymi razem emtrycytabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru, u wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych wirusem HIV o mianie RNA HIV powyżej 5000 kopii/ml. Randomizacja została rozwarstwiona w badaniu przesiewowym na podstawie miana RNA HIV ($\leq 50\ 000$ kopii/ml oraz $> 50\ 000$ kopii/ml), a także statusu zależnego od wirusa zapalenia wątroby typu B lub typu C (dodatni lub ujemny).

Dane demograficzne pacjentów (płeć, wiek i rasa) oraz charakterystyka początkowa były porównywalne pomiędzy grupą przyjmującą raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę i grupą otrzymującą efawirenz w dawce 600 mg przed snem.

Wyniki analiz danych z okresu 48 tygodni oraz 240 tygodni

W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności odsetek pacjentów uzyskujących wynik badania RNA HIV < 50 kopii/ml w 48. tygodniu wyniósł 241/280 (86,1%) w grupie przyjmującej raltegrawir oraz 230/281 (81,9%) w grupie otrzymującej efawirenz. Różnica w wynikach leczenia (raltegrawir - efawirenz) wynosiła 4,2% (CI 95%: -1,9; 10,3) i wykazała, że raltegrawir jest nie gorszy od efawirenu (wartość p w odniesieniu do równoważności wynosi $< 0,001$). W 240. tygodniu różnica w wynikach leczenia (raltegrawir - efawirenz) wynosiła 9,5% (CI 95%: 1,7; 17,3). W Tabeli 3 przedstawiono wyniki leczenia uzyskane w 48. tygodniu oraz 240. tygodniu w badaniu STARTMRK u pacjentów otrzymujących raltegrawir w zalecanej dawce 400 mg dwa razy na dobę.

Tabela 3
Wyniki oceny skuteczności w 48. oraz 240. tygodniu

Badanie STARTMRK	48. tydzień		240. tydzień	
	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)
Odsetek RNA HIV < 50 kopii/ml (95% CI)				
Wszyscy pacjenci [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV $> 100\ 000$ kopii/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
$\leq 100\ 000$ kopii/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Liczba komórek CD4				
≤ 50 komórek/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 i ≤ 200 komórek/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 komórek/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Podtyp B wirusa	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Podtyp wirusa inny niż B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Średnia zmiana liczby komórek CD4 (CI 95%), komórki/mm³				
Wszyscy pacjenci [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV $> 100\ 000$ kopii/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
$\leq 100\ 000$ kopii/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Liczba komórek CD4				
≤ 50 komórek/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 i ≤ 200 komórek/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 komórek/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Podtyp B wirusa	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Podtyp wirusa inny niż B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

Badanie STARTMRK	48. tydzień		240. tydzień	
	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)	Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)
Parametr				

† W przypadku osób, które nie ukończyły badania, zakłada się niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie zrezygnowali z udziału w badaniu, od tej chwili przypisuje się niepowodzenie leczenia. Podano odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie i 95-procentowe przedziały ufności (CI).

‡ W przypadku analizy według czynników prognostycznych niepowodzenia wirusologiczne przeniesiono procentowo <50 i 400 kopii/ml. W przypadku średniej zmiany liczby komórek CD4 wykorzystano analizę „carry forward” dla niepowodzenia wirusologicznego.

Uwagi: analiza oparta jest na wszystkich dostępnych danych.
Raltegrawir oraz efawirenz zastosowano w skojarzeniu ze schematem emtrycytabina i fumaran dizoproksylu tenofowiru.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 18 lat

IMPAACT P1066 to otwarte wieloośrodkowe badanie fazy I/II, oceniające profil farmakokinetyczny, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność raltegrawiru u dzieci zakażonych wirusem HIV. Do badania włączono 126 uprzednio leczonych dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat. Pacjentów pogrupowano według wieku; w pierwszej kolejności do badania włączano młodzież, a potem sukcesywnie młodsze dzieci. Pacjenci przyjmowali tabletki 400 mg (wiek od 6 do 18 lat) lub tabletki do rozgryzania i żucia (wiek od 2 do mniej niż 12 lat). Raltegrawir podawano w skojarzeniu z optymalnym, podstawowym zestawem leków (OBR, ang. optimized background regimen).

Początkowy etap ustalania dawki obejmował intensywną ocenę farmakokinetyczną. Wyboru dawki dokonano po osiągnięciu podobnej ekspozycji na raltegrawir w osoczu i podobnych stężeń minimalnych, jak u dorosłych, przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa krótkoterminowego. Po dokonaniu wyboru dawki, do badania włączono dodatkowych pacjentów w celu dokonania oceny bezpieczeństwa długoterminowego, tolerancji i skuteczności. Spośród 126 pacjentów, zalecaną dawkę raltegrawiru otrzymało 96 pacjentów (patrz punkt 4.2).

Tabela 4

Badanie IMPAACT P1066 — charakterystyka początkowa i dane dotyczące skuteczności po 24 i 48 tygodniach (wiek od 2 do 18 lat)

Parametr	Populacja przyjmująca dawkę ostateczną	
	N=96	
Dane demograficzne		
Wiek (lata), mediana [zakres]	13 [2 – 18]	
Płeć męska	49%	
Rasa		
Biała	34%	
Czarna	59%	
Charakterystyka początkowa		
HIV-1 RNA w osoczu (log ₁₀ kopii/ml), średnia [zakres]	4,3 [2,7 - 6]	
Liczba komórek CD4 (komórek/mm ³), mediana [zakres]	481 [0 – 2361]	
Odsetek CD4, mediana [zakres]	23,3% [0 – 44]	
HIV-1 RNA >100 000 kopii/ml	8%	
stadium B lub C zakażenia HIV wg CDC	59%	
Wcześniejsze stosowanie ART wg klasy		
NNRTI	78%	
PI	83%	
Odpowiedź na leczenie	24. tydzień	48. tydzień
Spadek RNA HIV ≥1 log ₁₀ względem wartości początkowej lub <400 kopii/ml	72%	79%
HIV RNA <50 kopii/ml	54%	57%
Średnie zwiększenie liczby komórek CD4 (%) od wartości początkowej	119 komórek/mm ³ (3,8%)	156 komórek/mm ³ (4,6%)

Niemowlęta i małe dzieci w wieku od 4 tygodni do mniej niż 2 lat

Do badania IMPAACT P1066 włączono też niemowlęta i małe dzieci w wieku od 4 tygodni do mniej niż 2 lat z zakażeniem HIV, które wcześniej poddawane były leczeniu przeciwretrowirusowemu w ramach zapobiegania przeniesieniu zakażenia HIV z matki na dziecko i (lub) skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu w ramach leczenia zakażenia HIV. Raltegrawir stosowany był w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej podawanej niezależnie od posiłków w skojarzeniu z optymalnym podstawowym zestawem leków, w tym lopinawirem z rytonawirem u dwóch trzecich pacjentów.

Tabela 5

Badanie IMPAACT P1066 — charakterystyka początkowa i dane dotyczące skuteczności po 24 i 48 tygodniach (wiek od 4 tygodni do mniej niż 2 lat)

Parametr	N=26	
Dane demograficzne		
Wiek (tygodnie), mediana [zakres]	28 [4 - 100]	
Płeć męska	65%	
Rasa		
Biała	8%	
Czarna	85%	
Charakterystyka początkowa		
HIV-1 RNA w osoczu (log ₁₀ kopii/ml), średnia [zakres]	5,7 [3,1 - 7]	
Liczba komórek CD4 (komórek/mm ³), mediana [zakres]	1 400 [131 - 3 648]	
Odsetek CD4, mediana [zakres]	18,6% [3,3 - 39,3]	
HIV-1 RNA >100 000 kopii/ml	69%	
Stadium B lub C zakażenia HIV wg CDC	23%	
Wcześniejsze stosowanie ART wg klasy		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
Odpowiedź na leczenie		
	24. tydzień	48. tydzień
Spadek RNA HIV ≥1 log ₁₀ względem wartości początkowej lub <400 kopii/ml	91%	85%
HIV RNA <50 kopii/ml	43%	53%
Średnie zwiększenie liczby komórek CD4 (%) od wartości początkowej	500 komórek/mm ³ (7,5%)	492 komórek/mm ³ (7,8%)
Niepowodzenie wirusologiczne		
	24. tydzień	48. tydzień
Brak odpowiedzi	0	0
Nawrót wiremii	0	4
Liczba pacjentów z dostępnymi danymi na temat genotypu*	0	2

* U jednego pacjenta stwierdzono mutację w pozycji 155.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Jak wykazano u zdrowych ochotników, którym podawano raltegrawir doustnie na czczo w dawce jednorazowej, raltegrawir wchłania się szybko, przy czym wartość t_{max} wynosi około 3 godziny po podaniu. Wartości AUC i C_{max} raltegrawiru zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 100 mg do 1600 mg. Wartość C_{12h} raltegrawiru zwiększa się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 100 do 800 mg i zwiększa się trochę słabiej niż proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 100 mg do 1600 mg. Nie ustalono proporcjonalności tych parametrów do dawki u leczonych pacjentów.

Podczas dawkowania produktu leczniczego dwa razy na dobę, farmakokinetyczny stan stacjonarny osiągany jest szybko, w ciągu około 2 dni od podania pierwszej dawki. W analizie AUC i C_{max}

obserwowano nieznaczną kumulację produktu leczniczego lub jej brak, natomiast w przypadku C_{12h} stwierdzono oznaki niewielkiej kumulacji. Nie ustalono bezwzględnej biodostępności raltegrawiru.

Raltegrawir można podawać niezależnie od posiłków. W decydujących badaniach bezpieczeństwa stosowania i skuteczności raltegrawiru, prowadzonych u pacjentów zakażonych HIV produkt leczniczy podawano niezależnie od posiłków. Podawanie raltegrawiru w dawkach wielokrotnych po posiłkach o umiarkowanej zawartości tłuszczu nie wpływało na AUC raltegrawiru w stopniu znaczącym klinicznie, przy czym AUC zwiększyło się o 13% w stosunku do wartości oznaczanej na czczo. Wartość C_{12h} raltegrawiru była wyższa o 66%, a wartość C_{max} o 5% w przypadku podania produktu leczniczego po posiłku o umiarkowanej zawartości tłuszczu, w porównaniu z wartościami oznaczanymi na czczo. Podawanie raltegrawiru po posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu wiązało się z około dwukrotnym zwiększeniem AUC i C_{max} oraz z 4,1-krotnym zwiększeniem C_{12h} . Podawanie raltegrawiru po posiłku o niskiej zawartości tłuszczu wiązało się ze zmniejszeniem AUC i C_{max} odpowiednio o 46% i 52%; wartość C_{12h} w zasadzie nie uległa zmianie. Wydaje się, że pokarm zwiększa zmienność parametrów farmakokinetycznych w porównaniu z wartościami oznaczanymi na czczo.

Ogólnie obserwowano znaczną zmienność parametrów farmakokinetycznych raltegrawiru. W przypadku C_{12h} w badaniach BENCHMRK 1 i 2 współczynnik zmienności (ang. coefficient of variation, CV) międzypersonicznej wyniósł 212%, a współczynnik zmienności wewnątrzpoczątkowej wyniósł 122%. Przyczyną takiej zmienności mogą być różnice wynikające z jednoczesnego podawania pokarmu oraz innych produktów leczniczych.

Dystrybucja

Raltegrawir w około 83% wiąże się z białkami osocza ludzkiego w zakresie stężeń od 2 do 10 μM . Raltegrawir łatwo przenika przez łożysko u szczurów, ale nie przenika w znacznym stopniu do mózgu.

W dwóch badaniach, przeprowadzonych u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 i przyjmujących raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę, raltegrawir był łatwo wykrywany w płynie mózgowo-rdzeniowym. W pierwszym badaniu ($n=18$) mediana stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiła 5,8% (zakres od 1 do 53,5%) odpowiadającego mu stężenia w osoczu. W drugim badaniu ($n=16$) mediana stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiła 3% (zakres od 1 do 61%) odpowiadającego mu stężenia w osoczu. Te wartości median są w przybliżeniu od 3 do 6-krotnie mniejsze od wartości wolnej frakcji raltegrawiru w osoczu.

Metabolizm i wydalanie

Pozorny końcowy okres półtrwania raltegrawiru wynosi około 9 godzin, przy czym za większą część AUC odpowiada krótsza faza α -okresu półtrwania (~1 godzina). Po podaniu doustnie dawki znakowanego radioaktywnie raltegrawiru, około 51 i 32% podanej dawki wydalane było odpowiednio z kałem i moczem. W kale znajdował się tylko raltegrawir, który w większości przypuszczalnie pochodził z hydrolizy glukuronianu raltegrawiru wydzielanego do żółci, co obserwowano u zwierząt w badaniach przedklinicznych. W moczu wykryto dwa składniki – raltegrawir i glukuronian raltegrawiru, które stanowiły odpowiednio około 9 i 23% podanej dawki. We krwi krążącej znajdował się głównie raltegrawir, który stanowił około 70% całkowitej radioaktywności; pozostała radioaktywność w osoczu pochodziła z glukuronianu raltegrawiru. W badaniach z użyciem inhibitorów chemicznych wybiórczych w stosunku do izoform oraz UDP-glukonylotransferaz (UGT) wykazujących ekspresję w cDNA stwierdzono, że UGT1A1 jest głównym enzymem warunkującym tworzenie się glukuronianu raltegrawiru. Tak więc dane wskazują na to, że raltegrawir u ludzi usuwany jest głównie w mechanizmie glukuronidacji, w której pośredniczy UGT1A1.

Polimorfizm UGT1A1

W porównaniu danych 30 osób z genotypem *28/*28 z danymi 27 osób z genotypem naturalnym („dzikim”), stosunek średnich geometrycznych (90% CI) AUC wyniósł 1,41 (0,96, 2,09), a stosunek średnich geometrycznych C_{12h} wyniósł 1,91 (1,43, 2,55). Nie jest konieczna modyfikacja dawki u osób ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1 z powodu polimorfizmu genetycznego.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Na podstawie wyników badania porównującego różne postaci produktu leczniczego, przeprowadzonego z udziałem zdrowych dorosłych ochotników stwierdzono, że biodostępność po podaniu doustnym w przypadku tabletki do rozgryzania i żucia oraz w przypadku granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej jest większa od obserwowanej w przypadku tabletki 400 mg. W tym badaniu podanie tabletki do rozgryzania i żucia z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu spowodowało zmniejszenie AUC o średnio 6%, zmniejszenie C_{max} o 62% oraz zwiększenie C_{12h} o 188% w porównaniu do podania produktu leczniczego na czczo. Podawanie tabletki do rozgryzania i żucia z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu nie ma wpływu na farmakokinetykę raltegrawiru w stopniu istotnym klinicznie, zatem tabletki do rozgryzania i żucia mogą być podawane niezależnie od posiłków. Nie badano wpływu pokarmu w przypadku stosowania granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Tabela 6 przedstawia parametry farmakokinetyczne dla tabletki 400 mg, tabletki do rozgryzania i żucia oraz granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej w zależności od masy ciała.

Tabela 6

Parametry farmakokinetyczne raltegrawiru po podaniu dawek wymienionych w punkcie 4.2 — badanie IMPAACT P1066 (z wyłączeniem noworodków)

Masa ciała	Postać	Dawka	N*	Średnia geometryczna (%CV†) AUC _{0-12 h} (μM•h)	Średnia geometryczna (%CV†) C _{12 h} (nM)
≥25 kg	Tabletka powlekana	400 mg dwa razy na dobę	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Tabletka do rozgryzania i żucia	Dawkowanie na podstawie masy ciała, patrz tabela dawkowania dotycząca tabletek do rozgryzania i żucia	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 do mniej niż 25 kg	Tabletka do rozgryzania i żucia	Dawkowanie na podstawie masy ciała, patrz tabela dawkowania dotycząca tabletek do rozgryzania i żucia	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 do mniej niż 20 kg	Zawiesina doustna	Dawkowanie na podstawie masy ciała, patrz tabela dawkowania dotycząca granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej	19	24,5 (43%)	113 (69%)

* Liczba pacjentów, u których przeprowadzono intensywną ocenę farmakokinetyczną (PK) po podaniu ostatecznej zalecanej dawki.
† Geometryczny współczynnik zmienności.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono znaczącego klinicznie wpływu wieku na farmakokinetykę raltegrawiru u osób zdrowych i pacjentów zakażonych HIV-1 w badanym zakresie (19 do 84 lat, z kilkoma osobami w wieku powyżej 65 lat).

Płeć, rasa i BMI

Nie stwierdzono u dorosłych żadnych istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki zależnych od płci, rasy czy wskaźnika masy ciała (ang. body mass index, BMI).

Zaburzenia czynności nerek

Klirens nerkowy produktu leczniczego w postaci niezmienionej stanowi drugorzędą drogę eliminacji. Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki u dorosłych pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i u osób zdrowych (patrz punkt 4.2). Ze względu na to, że nie wiadomo w jakim stopniu raltegrawir jest eliminowany w wyniku dializ, należy unikać podawania produktu leczniczego przed sesją dializoterapii.

Zaburzenia czynności wątroby

Raltegrawir eliminowany jest głównie w procesie glukuronidacji w wątrobie. Nie stwierdzono u dorosłych istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby i u osób zdrowych. Nie badano wpływu ciężkiej niewydolności wątroby na farmakokinetykę raltegrawiru (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono niekliniczne badania toksykologiczne raltegrawiru, w tym także konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksyczności rozwojowej i toksyczności u młodych u myszy, szczurów, psów i królików. Działania występujące po narażeniu przekraczającym w stopniu wystarczającym narażenie obserwowane w warunkach klinicznych wskazują na brak szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Mutagenność

W testach mutagenyzy bakteryjnej (Ames) *in vitro*, w analizie *in vitro* fragmentacji DNA przez wymywanie przez filtr zasadowy ani w badaniach aberracji chromosomowej w warunkach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono oznak mutagenności czy genotoksyczności.

Rakotwórczość

Badanie rakotwórczości raltegrawiru u myszy nie wykazało potencjału rakotwórczego. Podczas podawania w najwyższej dawce, wynoszącej 400 mg/kg mc./dobę u samic i 250 mg/kg mc./dobę u samców, stopień narażenia organizmu na działanie leku był zbliżony do obserwowanego podczas podawania dawki klinicznej wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę. U szczurów stwierdzono występowanie nowotworowych zmian litych (rak płaskonabłonkowy) nosa lub nosogardzieli podczas podawania leku w dawce wynoszącej 300 i 600 mg/kg mc./dobę samicom i 300 mg/kg mc./dobę samcom. Te zmiany nowotworowe mogły być rezultatem miejscowej depozycji produktu leczniczego i (lub) wskutek jego wdychania, na błonach śluzowych nosa lub nosogardzieli, a następnie przewlekłego podrażnienia i stanu zapalnego, występujących podczas podawania produktu do jamy ustnej szczurów przez zgłębnik; prawdopodobnie zjawisko to ma ograniczone znaczenie kliniczne, biorąc pod uwagę sposób podawania produktu leczniczego przewidziany u ludzi. Po podaniu dawki NOAEL stopień narażenia na działanie produktu leczniczego był podobny, jak podczas podawania dawki klinicznej wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę. Wyniki standardowych badań genotoksyczności, oceniających działanie mutagenne i klastogenne, były ujemne.

Toksyczność rozwojowa

W badaniach toksyczności rozwojowej u szczurów i królików, raltegrawir nie wykazywał działań teratogennych. U płodów samic szczurów, u których określone na podstawie wartości AUC_{0-24h} narażenie na raltegrawir około 4,4-krotnie przekraczało narażenie występujące u ludzi, przyjmujących zalecaną dawkę dla ludzi (ang. recommended human dose, RHD), obserwowano nieznaczne zwiększenie częstości występowania dodatkowych żeber, wariant w normalnym procesie rozwoju. Nie stwierdzono toksyczności rozwojowej w przypadku narażenia 3,4-krotnie przekraczającego narażenie

występujące u ludzi, przyjmujących RHD. Nie obserwowano podobnych wyników w badaniach na królikach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

- Celuloza mikrokrystaliczna
- Laktoza jednowodna
- Wapnia wodorofosforan bezwodny
- Hypromeloza 2208
- Poloksamer 407
- Sodu fumaran stearylowy
- Magnezu stearynian

Otoczka

- Alkohol poliwinylowy
- Tytanu dwutlenek
- Glikol polietylenowy 3350
- Talk
- Żelaza tlenek czerwony
- Żelaza tlenek czarny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Butelkę należy przechowywać szczelnie zamkniętą, ze środkiem osuszającym, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem z polipropylenu, zabezpieczającym przed dostępem dzieci, wewnętrznym uszczelnieniem oraz środkiem osuszającym zawierającym żel krzemionkowy.

Dostępne są dwie wielkości opakowań: 1 butelka po 60 tabletek i opakowanie zbiorcze zawierające 180 (3 butelki po 60) tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 grudnia 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 maja 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17/10/2022 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.