

**DODATEK 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).

Pomožne snovi: Ena tableta vsebuje 26,06 mg laktoze 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) pri odraslih bolnikih.

Indikacija temelji na podatkih o varnosti in učinkovitosti iz dveh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanj pri že zdravljenih bolnikih in iz enega dvojno slepega, z zdravilno učinkovino nadzorovanega preskušanja pri predhodno nezdravljenih bolnikih (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

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

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV. Zdravilo ISENTRESS je treba uporabljati v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Uporaba raltegravirja pri bolnikih, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, temelji na študiji, v kateri so bolniki prejeli raltegravir sočasno z dvema NRTI-jema (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

#### Odmerjanje

##### *Odrasli*

Priporočeni odmerek zdravila ISENTRESS je 400 mg dvakrat na dan. Bolnik lahko zdravilo jemlje skupaj s hrano ali brez nje. Vpliv hrane na absorpcijo raltegravirja ni povsem znan (glejte poglavje 5.2). Tablet ni priporočljivo žvečiti, drobiti ali razpolavljati.

##### *Starostniki*

Podatki o uporabi zdravila ISENTRESS pri starostnikih so omejeni (glejte poglavje 5.2). Pri tej starostni skupini bolnikov je treba zdravilo ISENTRESS uporabljati previdno.

##### *Otroci in mladostniki*

Pri bolnikih, mlajših od 16 let, varnosti in učinkovitosti niso dokazali (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

##### *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 zdravila ISENTRESS niso dokazali. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba zdravilo ISENTRESS uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### Način uporabe

Peroralna uporaba.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

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

Bolnikom je treba pojasniti, da trenutne oblike protiretrovirusnega zdravljenja okužbe z virusom HIV ne pozdravijo, in da ni bilo dokazano, da bi lahko preprečile prenos virusa HIV na druge s krvjo ali pri spolnem odnosu. Bolniki morajo še vedno upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe.

Farmakokinetika raltegravirja se na splošno znatno razlikuje tako med različnimi osebami kot pri posamezni osebi (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Raltegravir ima relativno majhno genetsko bariero za odpornost. Zato se mora, če je možno, raltegravir dajati z dvema drugima protiretrovirusnima učinkovinama. Tako se zmanjša tveganje 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).

Pri bolnikih s hudo boleznijo jeter varnosti in učinkovitosti zdravila ISENTRESS niso dokazali. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba zdravilo ISENTRESS 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 boleznij jeter, je treba razmisliti o začasni ali trajni prekinitvi zdravljenja.

Število podatkov o uporabi raltegravirja pri bolnikih, sočasno okuženih z virusom HIV in virusom hepatitisa B (HBV) ali virusom hepatitisa C (HCV), je zelo omejeno. 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*). Kakršnekoli simptome vnetja je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Pri sočasni uporabi zdravila ISENTRESS 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 nujno potrebno, je treba razmisliti o podvojitvi odmerka zdravila ISENTRESS (glejte poglavje 4.5).

Poročali so o pojavu miopatije in rbdomiolize. Pri bolnikih, ki so že kdaj imeli težave z miopatijo ali rbdomiolizo, in bolnikih, ki imajo katerikoli predispozicijski dejavnik, vključno z zdravljenjem z drugimi zdravili, ki so povezana s temi stanji, je treba zdravilo uporabljati previdno (glejte poglavje 4.8).

#### Hude kožne in preobčutljivostne reakcije

Opisane so bile hude, potencialno smrtno nevarne kožne reakcije in kožne reakcije s smrtnim izidom pri bolnikih, ki so jemali zdravilo ISENTRESS, v večini primerov skupaj z drugimi zdravili, povezanimi s takšnimi reakcijami. To vključuje primere Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize. Opisane so bile tudi preobčutljivostne reakcije, ki so jih spremljali 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 in sklepih, mehurji, spremembe v ustih, konjunktivitis, edem obraza, hepatitis, eozinofilija, angioedem, lahko pa tudi drugi), takoj prenehajte uporabljati zdravilo ISENTRESS in druga zdravila, 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 zdravila ISENTRESS ali drugih zadevnih zdravil po pojavu hudega izpuščaja lahko povzroči smrtno nevarne reakcije.

Izpuščaj se je pogosteje pojavil pri že zdravljenih bolnikih, ki so prejeli zdravilo ISENTRESS + darunavir, kot pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ISENTRESS brez darunavirja ali darunavir brez zdravila ISENTRESS (glejte poglavje 4.8)

Zdravilo ISENTRESS vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko pomanjkanja laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze 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 inducira CYP3A4 in ne zavira s P-glikoproteinom posredovanega transporta. Na osnovi teh podatkov ne pričakujemo, da bi zdravilo ISENTRESS vplivalo 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.

Čeprav so *in vitro* študije pokazale, da raltegravir ni zaviralec UDP glukuronoziltransferaz (UGT) 1A1 in 2B7, je ena klinična študija na podlagi učinkov, opaženih pri glukuronidaciji bilirubina, pokazala, da se *in vivo* lahko pojavi inhibicija UGT1A1. Vendar se zdi, da obseg učinka, ni takšen, da bi prišlo do klinično pomembnih interakcij med učinkovinami.

Farmakokinetika raltegravirja se znatno razlikuje tako med različnimi bolniki kot pri posameznem bolniku. V nadaljevanju navedeni podatki o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili temeljijo na geometrijskih srednjih vrednostih, vendar pa učinka pri posameznem bolniku ni možno natančno predvideti.

### Vpliv raltegravirja na farmakokinetiko drugih zdravil

V študijah medsebojnega delovanja raltegravir ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko etravirina, maraviroka, tenofovirja, hormonskih kontraceptivov, metadona ali midazolama.

### Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko raltegravirja

Glede na to, da se raltegravir v glavnem presnavlja preko UGT1A1, je pri sočasni uporabi zdravila ISENTRESS in močnih induktorjev UGT1A1 (npr. rifampicin) potrebna previdnost. Rifampicin zmanjša plazemske vrednosti raltegravirja, vpliv na učinkovitost raltegravirja pa ni znan. Če je sočasno zdravljenje nujno potrebno, je treba razmisliti o podvojitvi odmerka zdravila ISENTRESS (glejte poglavje 4.4). Vpliv drugih močnih induktorjev encimov, ki presnavljajo zdravilo, 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 zdravila ISENTRESS.

Pri sočasni uporabi zdravila ISENTRESS 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 zvišajo koncentracijo raltegravirja v plazmi, vendar v manjši meri kot atazanavir. Tudi tenofovir lahko poveča plazemske koncentracije raltegravirja, vendar pa mehanizem tega učinka ni znan (glejte tabelo 1). V kliničnih preskušanjih je velik delež bolnikov v sklopu optimiziranega osnovnega zdravljenja (OBT; "optimized background therapy") uporabljal atazanavir in/ali tenofovir, zdravili, ki povečata plazemske koncentracije raltegravirja. Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem in/ali tenofovirjem, je bil profil neželenih učinkov na splošno podoben kot pri bolnikih, ki se niso zdravili s tema zdraviloma, zato prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pri zdravih osebah so se pri sočasni uporabi zdravila ISENTRESS in omeprazola povečale vrednosti raltegravirja v plazmi. Ker vpliv večjega želodčnega pH na absorpcijo raltegravirja pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ni povsem pojasnjen, se sme zdravilo ISENTRESS skupaj z zdravili, ki zvišujejo želodčni pH (npr. zaviralci protonske črpalke in antagonisti histaminskih receptorjev H<sub>2</sub>) uporabljati le, če je to nujno potrebno.

**Tabela 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-ji)</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 zdravila ISENTRESS 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 zdravila ISENTRESS ni treba prilagajati.
<i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI-ji)</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 zdravila ISENTRESS ni treba prilagajati.

<b>Zdravila po terapevtskih področjih</b>	<b>Interakcija</b> (mehanizem, če je znan)	<b>Priporočila za sočasno uporabo</b>
<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 zdravila ISENTRESS ali etravirina ni treba prilagajati.
<i>Nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze</i>		
<b>tenofovir</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>12ur</sub> ↓ 13 % tenofovir C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Odmerka zdravila ISENTRESS 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 zdravila ISENTRESS ali maraviroka 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 zdravila ISENTRESS. Če je sočasna uporaba rifampicina nujna, je treba razmisliti o podvojitvi odmerka zdravila ISENTRESS (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 zdravila ISENTRESS 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, tako ne pričakujemo.
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PEPTIČNE RAZJEDE</b>		

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija (mehanizem, če je znan)	Priporočila za sočasno uporabo
<b>omeprazol</b> (raltegravir 400 mg enkratni odmerek)	raltegravir AUC ↑ 212 % raltegravir C <sub>12ur</sub> ↑ 46 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 315 %	Pri sočasni uporabi zaviralcev protonske črpalke ali drugih zdravil za zdravljenje peptične razjede se lahko plazemske koncentracije raltegravirja povečajo.  Zdravila ISENTRESS ne smete uporabljati skupaj z zdravili, ki zvišujejo pH želodčnega soka, razen če je to nujno potrebno.
<b>HORMONSKI KONTRACEPTIVI</b>		
<b>etinilestradiol norelgestromin</b> (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	AUC etinilestradiola ↓ 2 % C <sub>max</sub> etinilestradiola ↑ 1 % AUC norelgestromina ↑ 14 % C <sub>max</sub> norelgestromina ↑ 29 %	Odmerka zdravila ISENTRESS 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 zdravila ISENTRESS ali metadona ni treba prilagajati.

#### 4.6 Nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi raltegravirja pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila ISENTRESS ne smete uporabljati med nosečnostjo.

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

Za spremljanje izidov nosečnosti pri materah in zarodkih, ki so bili med nosečnostjo izpostavljeni zdravilu ISENTRESS, je bil vzpostavljen register nosečnic, ki so se med nosečnostjo zdravile s protiretrovirusnimi zdravili. Zdravnike prosimo, da takšne bolnice zabeležijo v ta register.

##### Dojenje

Ni znano, če se raltegravir pri človeku izloča z mlekom. Pri doječih podganah se raltegravir izloča z mlekom. Pri podganah, ki so prejemale odmerek 600 mg/kg/dan, so bile srednje koncentracije zdravilne učinkovine v mleku približno 3-krat večje od koncentracij v plazmi matere. Med zdravljenjem z zdravilom ISENTRESS dojenja ne priporočamo. Poleg tega je priporočljivo, da matere, okužene z virusom HIV, ne dojijo, saj se tako prepreči tveganje za postnatalno okužbo z virusom HIV.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu zdravila ISENTRESS na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli, vendar pa so pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z režimom, ki je vseboval zdravilo ISENTRESS, poročali o pojavu omotice, ki lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.8).

## 4.8 Neželeni učinki

Varnosti profil zdravila ISENTRESS je temeljil na združenih podatkih o varnosti, pridobljenih iz dveh kliničnih študij III. faze pri predhodno že zdravljenih bolnikih ter iz ene klinične študije III. faze pri predhodno nezdravljenih bolnikih; opisano spodaj.

V dveh randomiziranih kliničnih študijah pri predhodno že zdravljenih bolnikih so pri 462 bolnikih uporabili priporočeni odmerek 400 mg dvakrat na dan v kombinaciji z optimiziranim osnovnim zdravljenjem (OBT; "*optimized background therapy*"), v primerjavi z 237 bolniki, ki so v kombinaciji z OBT prejeli placebo. Med dvojno slepim zdravljenjem so bolnike v skupini, ki je prejela zdravilo ISENTRESS v odmerku 400 mg dvakrat na dan, v celoti spremljali 708 bolniških let ("*patient-years*"), bolnike v skupini, ki je prejela placebo, pa 244 bolniških let.

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, z zdravilno učinkovino nadzorovani klinični študiji pri predhodno nezdravljenih bolnikih so pri 281 bolnikih uporabili priporočeni odmerek 400 mg dvakrat na dan v kombinaciji s fiksnim odmerkom 200 mg emtricitabina (+) 245 mg tenofovirja, v primerjavi z 282 bolniki, ki so prejeli efavirenz v odmerku 600 mg (pred spanjem) v kombinaciji z emtricitabinom (+) tenofovirjem. Med dvojno slepim zdravljenjem so bolnike v skupini, ki je prejela zdravilo ISENTRESS v odmerku 400 mg dvakrat na dan, v celoti spremljali 480 bolniških let, bolnike v skupini, ki je prejela efavirenz v odmerku 600 mg pred spanjem, pa 463 bolniških let.

Pri združeni analizi predhodno že zdravljenih bolnikov je bilo zdravljenje zaradi neželenih učinkov prekinjeno pri 3,9 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo ISENTRESS + OBT, in pri 4,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo + OBT. Pri predhodno nezdravljenih bolnikih je bilo zdravljenje zaradi neželenih učinkov prekinjeno pri 3,6 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo ISENTRESS + emtricitabin (+) tenofovir, in pri 6,7 % bolnikov, ki so prejeli efavirenz + emtricitabin (+) tenofovir.

Spodaj so po organskih sistemih naštetih neželeni učinki, ki so bili po oceni raziskovalcev vzročno povezani z zdravilom ISENTRESS (samim ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili). Vsaka navedba, ki obsega vsaj en resen neželen učinek, je označena s križcem (†). Neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila, so navedeni s poševno pisavo. Pogostnost je navedena kot pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki Zdravilo ISENTRESS (samo ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili)
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	genitalni herpes <sup>†</sup> , folikulitis, gastroenteritis, herpes simpleks, okužba s herpesvirusom, herpes zoster, gripa, 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  občasni	anemija <sup>†</sup> , anemija zaradi pomanjkanja železa, bolečina v bezgavkah, limfadenopatija, nevtropenija <i>trombocitopenija<sup>††</sup></i>
Bolezni imunskega sistema	občasni	sindrom imunske rekonstitucije <sup>†</sup> , preobčutljivost za zdravilo, preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	občasni	anoreksija, kaheksija, zmanjšanje teka, sladkorna bolezen, dislipidemija, hiperholesterolemija, hiperglikemija, hiperlipidemija, hiperfagija, povečan apetit, polidipsija

Organski sistem	Pogostnost	Neželjeni učinki Zdravilo ISENTRESS (samo ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili)
Psihiatrične motnje	pogosti	nenormalne sanje, nespečnost
	občasni	duševne motnje <sup>†</sup> , poskus samomora <sup>†</sup> , anksioznost, stanje zmedenosti, depresivno razpoloženje, depresija, huda oblika depresije, nespečnost srednje faze, sprememba razpoloženja, nočne more, panični napad, motnje spanja
	občasni	<i>samomorilne misli<sup>†‡</sup>, samomorilno vedenje (predvsem pri bolnikih, ki so v preteklosti že kdaj imeli psihiatrične motnje) <sup>†‡</sup></i>
Bolezni živčevja	pogosti	omotica, glavobol
	občasni	amnezija, sindrom karpalnega kanala, kognitivne motnje, motnje pozornosti, posturalna omotica, motnje okušanja, hipersomnija, hipestezija, letargija, poslabšanje spomina, migrena, periferna nevropatija, parestezija, zaspanost, tenzijski glavobol, tremor
Očesne bolezni	občasni	okvara 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	napihnenost trebuha, bolečine v trebuhu, driska, flatulenca, navzea, bruhanje
	občasni	gastritis <sup>†</sup> , nelagodje v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, občutljivost v trebuhu, anorektalno nelagodje, zaprtje, suha usta, dispepsija, 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 <sup>†</sup> , jetrna steatoza

Organski sistem	Pogostnost	Neželjeni učinki Zdravilo ISENTRESS (samo ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili)
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj <sup>‡</sup>
	občasni	akne, alopecija, akneiformen dermatitis, suha koža, eritem, upadlost obraza, hiperhidroza, pridobljena lipodistrofija, lipohipertrofija, nočno znojenje, prurigo, pruritis, generalizirano srbenje, makularen izpuščaj, makulo-papulozen izpuščaj, pruritičen izpuščaj, poškodbe kože, urtikarija, kseroderma
	občasni	<i>Stevens-Johnsonov sindrom<sup>**</sup>, izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (DRESS)<sup>**</sup></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, tendonitis
	občasni	<i>rabdomioliza<sup>**</sup></i>
Bolezni sečil	občasni	odpoved ledvic <sup>†</sup> , nefritis, nefrolitiazna, 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	astenija, utrujenost, pireksija
	občasni	nelagodje v prsih, mrzlica, edem obraza, povečanje maščobnega tkiva, občutek živčnosti, splošno slabo počutje, periferni edem, bolečina
Preiskave	pogosti	zvišana alanin-aminotransferaza, atipični limfociti, zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišani trigliceridi v krvi, zvišana lipaza
	občasni	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), znižani lipoproteini majhne gostote (LDL), zvišan LDL, zmanjšano število trombocitov, pozitiven izvid eritrocitov v urinu, povečan obseg pasu, povečanje telesne mase, zmanjšano število belih krvnih celic

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki Zdravilo ISENTRESS (samo ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili)
Poškodbe in zastrupitve ter postopkovni zapleti	občasni	naključno preveliko odmerjanje <sup>†</sup>
<sup>†</sup> Vključuje vsaj en resen neželen učinek <sup>‡</sup> V kliničnih študijah pri že zdravljenih bolnikih so ne glede na vzrok izpuščaji pogosteje opazili pri bolnikih, ki so jemali zdravilo ISENTRESS + darunavir, kot pri bolnikih, ki so jemali zdravilo ISENTRESS brez darunavirja ali darunavir brez zdravila ISENTRESS. 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 bolniških let; delež z zdravilom povezanega izpuščaja pa 2,4 oz. 1,1 oz. 2,3 na 100 bolniških 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). <sup>**</sup> Ta neželeni učinek so odkrili med spremljanjem zdravila na trgu, medtem ko o njem v randomiziranih nadzorovanih kliničnih preskušanjih III. faze (Protokoli 018, 019 in 021) niso poročali kot o z zdravilom povezanem neželenem učinku. Kategorija pogostnosti "občasni" je bila opredeljena v skladu s smernico za Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) (Rev. 2, sept. 2009) na podlagi ocenjene zgornje meje 95-odstotnega intervala zaupanja za 0 dogodkov, upoštevajoč število oseb, zdravljenih z zdravilom ISENTRESS v kliničnem programu III. faze (n=743).		

Pri predhodno že zdravljenih in še nezdravljenih bolnikih, pri katerih je bilo uvedeno zdravljenje z zdravilom ISENTRESS 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 zdravilo ISENTRESS, in v skupini, ki je prejela primerjalne učinkovine, podobno.

Pri osebah, ki so se zdravile z zdravilom ISENTRESS, so poročali o nenormalnih vrednostih kreatin-kinaze (2.-4. stopnje) od normalnih laboratorijskih vrednosti. Poročali so o pojavu miopatije in rabdomiolize. Pri bolnikih, ki so že kdaj imeli težave z miopatijo ali rabdomiolizo, in bolnikih, ki imajo katerikoli predispozicijski dejavnik, vključno z zdravljenjem z drugimi zdravili, ki so povezana s temi stanji, 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 okužbo z virusom HIV ali pa so se dolgotrajno zdravili s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem (CART). Pogostnost osteonekroze ni znana (glejte poglavje 4.4).

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

Predhodno že zdravljeni bolniki (N = 114/699 ali 16 %; HBV = 6 %, HCV = 9 %, HBV + HCV = 1 %) in predhodno še nezdravljeni bolniki (N = 34/563 ali 6 %; HBV = 4 %, HCV = 2 %, HBV + HCV = 0.2 %) s sočasno kronično okužbo (vendar ne akutno) z aktivnim virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C so bili vključeni v študije III. faze pod pogojem, da izhodiščne vrednosti testov jetrne funkcije niso presegle 5-kratne zgornje meje normalnih vrednosti. Pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali virusa hepatitisa C je bil varnostni profil zdravila ISENTRESS na splošno podoben kot pri bolnikih brez sočasne okužbe z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C, čeprav so bili deleži vrednosti AST in ALT, ki so odstopale od normalnih, v obeh zdravljenih skupinah nekoliko večji v podskupini, ki je bila sočasno okužena z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C. Pri predhodno že zdravljenih bolnikih s sočasno okužbo, ki so se zdravili z zdravilom ISENTRESS, so 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 odstopanju vrednosti ALT pri 34 % bolnikov, o odstopanju vrednosti skupnega bilirubina pa pri 13 % bolnikov. Pri vseh ostalih bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ISENTRESS, 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. Pri predhodno nezdravljenih bolnikih s sočasno okužbo, ki so se zdravili z zdravilom ISENTRESS, so o odstopanju vrednosti AST stopnje 2 ali večje od normalnih laboratorijskih vrednosti, kar predstavlja poslabšanje stopnje v

primerjavi z izhodiščem, poročali pri 17 % bolnikov, o odstopanju ALT pri 28 % bolnikov, o odstopanju vrednosti skupnega bilirubina pa pri 17 % bolnikov. Pri vseh ostalih bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ISENTRESS, so o odstopanju vrednosti AST poročali pri 6 % bolnikov, o odstopanju vrednosti ALT pri 6 % bolnikov in o odstopanju vrednosti skupnega bilirubina pri 3 % bolnikov.

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Posebne informacije o zdravljenju v primeru prevelikega odmerjanja zdravila ISENTRESS 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 zdravila ISENTRESS s hemodializo ni znan.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, Druga zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, oznaka ATC: J05AX08

##### Mehanizem delovanja

Raltegravir 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 novi 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 mutacij ali več. 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. Preliminarni podatki kažejo, da med raltegravirjem in drugimi zaviralci integraze obstaja možnost določene stopnje navzkrižne odpornosti.

## Klinične izkušnje

Dokaz za učinkovitost zdravila ISENTRESS temelji na analizi podatkov iz obdobja 96-tednov dveh še potekajočih, 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 96-tednov še potekajočega, randomiziranega, dvojno slepega, z zdravilno 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 bolniki

Študiji BENCHMRK 1 in BENCHMRK 2 (multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani preskušanja, ki še potekata) vrednotita varnost in protiretrovirusno učinkovitost zdravila ISENTRESS 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 zdravilo ISENTRESS 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 v povprečju zdravili z 12 protiretrovirusnimi zdravili, zdravljenje pa je v povprečju trajalo 10 let. Bolniki so se v sklopu optimiziranega osnovnega zdravljenja v povprečju zdravili s štirimi protiretrovirusnimi zdravili.

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

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

**Tabela 2**  
**Rezultati učinkovitosti po 48 in 96 tednih zdravljenja**

Združeni podatki študij BENCHMRK 1 in 2 Parameter	48 tednov		96 tednov	
	ISENTRESS 400 mg dvakrat na dan + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	ISENTRESS 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)

Združeni podatki študij BENCHMRK 1 in 2		48 tednov		96 tednov	
Parameter		ISENTRESS 400 mg dvakrat na dan + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	ISENTRESS 400 mg dvakrat na dan + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Število celic CD4 ≤ 50 celic/mm <sup>3</sup>	≤ 100.000 kopij/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
	> 50 in ≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
	> 200 celic/mm <sup>3</sup>	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
		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>Srednja 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)
Število celic CD4 ≤ 50 celic/mm <sup>3</sup>	≤ 100.000 kopij/ml	100 ( 86, 115)	49 ( 33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
	> 50 in ≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>	121 ( 100, 142)	33 ( 18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
	> 200 celic/mm <sup>3</sup>	104 ( 88, 119)	47 ( 28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
Rezultat občutljivosti (GSS) <sup>§</sup>	0	104 ( 80, 129)	54 ( 24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
	1	81 ( 55, 106)	11 ( 4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
	2 in več	113 ( 96, 130)	44 ( 24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
		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 srednji 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. tednov 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 zdravilnima učinkovinama glejte poglavje 4.4.

#### Predhodno nezdravljeni bolniki

V preskušanju STARTMRK (multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z zdravilno učinkovino nadzorovano preskušanje, ki še poteka) pri predhodno nezdravljenih s HIV okuženih bolnikih s HIV RNA > 5.000 kopij/ml ocenjujejo varnost in protiretrovirusno aktivnost zdravila ISENTRESS v odmerku 400 mg dvakrat na dan v primerjavi z efavirenzem v odmerku 600 mg pred spanjem, v kombinaciji z emtricitabinom (+) tenofovirjem. 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 zdravilo ISENTRESS v odmerku 400 mg dvakrat na dan, in skupino, ki je prejela efavirenz v odmerku 600 mg pred spanjem, primerljive.

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

Pri upoštevanju učinkovitosti kot primarnega opazovanega dogodka je bil delež (%) bolnikov, ki so dosegli HIV RNA < 50 kopij/ml v 96. tednu, v skupini, ki je prejela zdravilo ISENTRESS 228/281 (81,1 %), v skupini, ki je prejela efavirenz pa 222/282 (78,7 %). Razlika v zdravljenju (ISENTRESS - efavirenz), ki je bila 2,4 % pri upoštevanju 95-odstotnega intervala zaupanja (-4,3; 9,0), je pokazala, da zdravilo ISENTRESS ni slabše v primerjavi z efavirenzem (p-vrednost za dokaz, da zdravilo ni slabše < 0,001). Dolgotrajni izidi (po 48. in 96. tednih) preskušanja STARTMRK so za bolnike, ki so prejeli priporočeni odmerek 400 mg zdravila ISENTRESS dvakrat na dan, prikazani v Tabeli 3.

**Tabela 3**  
**Rezultati učinkovitosti po 48 in 96 tednih zdravljenja**

Študija STARTMRK	48 tednov		96 tednov	
	ISENTRESS 400 mg dvakrat na dan (N = 281)	Efavirenz 600 mg pred spanjem (N = 282)	ISENTRESS 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)	81 (76, 86)	79 (73, 83)
Izhodiščne značilnosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100,000 kopij/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	89 (83, 94)	90 (84, 95)
≤ 100,000 kopij/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	91 (84, 96)	89 (82, 94)
Število celic CD4 ≤ 50 celic/mm <sup>3</sup>	84 (64, 95)	86 (67, 96)	80 (59, 93)	86 (68, 96)
> 50 in	89 (81, 95)	86 (77, 92)	89 (81, 95)	86 (77, 92)
≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>				
> 200 celic/mm <sup>3</sup>	94 (89, 98)	92 (87, 96)	93 (87, 96)	93 (87, 97)
Virusni podtip B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	89 (83, 93)	90 (84, 93)
Virusni podtipi,	96 (87, 100)	91 (78, 97)	95 (85, 99)	88 (75, 96)
razen B				
<b>Srednja sprememba števila CD4 celic (95-odstotni IZ), celice/mm<sup>3</sup></b>				
Vsi bolniki <sup>†</sup>	189 (174, 204)	163 (148, 178)	240 (220, 259)	225 (206, 244)
Izhodiščne vrednosti <sup>‡</sup>				
HIV-RNA > 100,000 kopij/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	253 (224, 282)	257 (229, 286)

Študija STARTMRK	48 tednov		96 tednov	
	ISENTRESS 400 mg dvakrat na dan (N = 281)	Efavirenz 600 mg pred spanjem (N = 282)	ISENTRESS 400 mg dvakrat na dan (N = 281)	Efavirenz 600 mg pred spanjem (N = 282)
≤ 100,000 kopij/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	223 (197, 249)	191 (168, 215)
Število celic CD4 ≤ 50 celic/mm <sup>3</sup>	170 (122, 218)	152 (123, 180)	222 (164, 280)	223 (178, 269)
≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>				
> 50 in	193 (169, 217)	175 (151, 198)	260 (229, 291)	233 (200, 266)
> 200 celic/mm <sup>3</sup>	190 (168, 212)	157 (134, 181)	229 (200, 258)	219 (192, 247)
Virusni podtip B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	243 (220, 266)	227 (206, 248)
Virusni podtipi, razen B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	221 (182, 261)	220 (169, 271)

<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 srednji spremembi števila celic CD4 je virološki neuspeh opredeljen od izhodišča naprej.

Opombe: Analiza temelji na vseh razpoložljivih podatkih.  
Zdravilo ISENTRESS in efavirenz so dajali z emtricitabinom (+) tenofovirjem.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Pri zdravih prostovoljcih je bila absorpcija raltegravirja po enkratnem peroralnem odmerku na prazen želodec hitra. Vrednost  $t_{max}$  je bila dosežena 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  $C_{12ur}$  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  $C_{12ur}$ . Absolutna biološka uporabnost raltegravirja ni bila določena.

Zdravilo ISENTRESS se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje. 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  $C_{12ur}$  raltegravirja večja za 66 %, vrednost  $C_{max}$  pa za 5 % kot pri jemanju na prazen želodec. Pri jemanju raltegravirja po obroku z veliko vsebnostjo maščob sta bili vrednosti AUC in  $C_{max}$  raltegravirja večji za približno 2-krat, vrednost  $C_{12ur}$  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  $C_{12ur}$  se ni bistveno spremenila. Kaže, da se variabilnost farmakokinetičnih lastnosti v prisotnosti hrane v primerjavi s stanjem na tešče poveča.

Opazena je bila znatna variabilnost farmakokinetičnih lastnosti raltegravirja. V študijah BENCHMRK 1 in 2 je bil koeficient variacije (CV) variabilnosti vrednosti  $C_{12ur}$  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-odstotna. Pri podganah raltegravir z lahkoto prehaja preko placentе, vendar pa v možgane ne prehaja v pomembnejšem obsegu.

### Presnova in izločanje

Navidezni razpolovni čas raltegravirja je približno 9 ur s krajšim razpolovnim časom  $\alpha$ -faze (~1 ura), ki je v veliki meri odvisen od 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 radiokativnosti, preostala radioaktivnost v plazmi je bila posledica raltegravirjevega glukuronida. Študije na osnovi izooblik 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  $C_{12ur}$  pa 1,91 (1,43; 2,55). Pri osebah z zmanjšano aktivnostjo UGT1A1 zaradi genetskega polimorfizma odmerka ni treba prilagajati.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Otroci*

Pri otrocih farmakokinetike raltegravirja niso raziskovali.

#### *Starostniki*

V preiskovanih starostnih skupinah (od 19 do 71 let, z manjšim številom (8) oseb, 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) ni bilo.

#### *Okvara ledvic*

Ledvični očistek nespremenjene zdravilne učinkovine je manj pomembna pot izločanja. Pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco se farmakokinetika klinično ni pomembneje razlikovala od farmakokinetike pri zdravih osebah (glejte poglavje 4.2). Ker obseg izločanja zdravila ISENTRESS 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 bolnikih 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 in škodljivega vpliva na razvoj, so bile 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 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 neoplazije 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 nameravano klinično uporabo le malo pomembno. Pri odmerkih, kjer ni opaziti neželenih učinkov (NOAEL), je bila sistemska izpostavitvev 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 mladičih podgan, ki so bile izpostavljene raltegravirju v količini, ki je bila glede na AUC<sub>0-24 ur</sub> približno 4,4-kratna izpostavljenost kot pri človeku, ki prejema 400 mg dvakrat na dan, so opazili nekoliko večjo pojavnost prekomernega števila reber. Pri izpostavljenosti, ki je bila glede na AUC<sub>0-24 ur</sub> 3,4-kratna izpostavljenost kot pri človeku, ki prejema 400 mg dvakrat na dan, učinkov na razvoj niso opazili (glejte poglavje 4.6). 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 (E 171)
- polietilenglikol 3350
- smukec
- rdeči železov oksid (E 172)
- črni železov oksid (E 172)

### **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.

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

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno polipropilensko zaporko. Na voljo sta dve velikosti pakiranja: 1 plastenka s 60 tabletami in pakiranje po več enot, ki vsebuje 3 plastenke po 60 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

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

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Velika Britanija

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

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

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

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 20. december 2007  
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 20. december 2008

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

22.11.2011

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