

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Raltegravir Zentiva 600 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține raltegravir 600 mg (sub formă de sare de potasiu).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat filmat galben, de formă ovală, dimensiuni 9,3 mm x 19 mm, marcate cu „C30” pe o față și „600” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Raltegravir Zentiva 600 mg comprimate filmate este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV-1) la adulți și la copii și adolescenți cu greutatea de cel puțin 40 kg (vezi pct. 4.2, 4.4, 5.1 și 5.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratarea infecției cu HIV.

Doze

Raltegravir Zentiva trebuie utilizat în asociere cu alte tratamente antiretrovirale (TAR) active (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Adulți și copii și adolescenți

La pacienții adulți și copii și adolescenți (cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg), doza recomandată este de 1200 mg (două comprimate de 600 mg) o dată pe zi pentru pacienții netratați anterior sau pentru pacienții suprimați virologic și aflați în tratament inițial cu raltegravir 400 mg de două ori pe zi.

Formulări și concentrații suplimentare disponibile:

Raltegravir este, de asemenea, disponibil sub formă de comprimat de 400 mg pentru utilizare de două ori pe zi la adulți sau copii și adolescenți infectați cu HIV de cel puțin 25 kg. Comprimatul de 400 mg nu trebuie utilizat pentru a administra o schemă de 1200 mg o dată pe zi. Raltegravir Zentiva este disponibil numai sub formă de comprimate de 600 mg. Dacă este necesară o doză alternativă, ar trebui utilizate alte produse cu raltegravir care oferă o astfel de opțiune.

Vârstnici

Informațiile privind utilizarea raltegravir la vârstnici sunt limitate (vezi pct. 5.2). Prin urmare, Raltegravir Zentiva trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți.

Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiența hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, nu este necesară ajustarea dozei. Siguranța și eficacitatea administrării raltegravir la pacienți cu tulburări hepatice subiacente severe nu au fost stabilite. Prin urmare, Raltegravir Zentiva trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Raltegravir Zentiva 600 mg comprimate filmate nu trebuie utilizat la copii cu greutate corporală mai mică de 40 kg.

Mod de administrare

Administrare orală.

Raltegravir Zentiva 600 mg comprimate filmate poate fi administrat cu sau fără alimente sub forma unei doze de 1200 mg o dată pe zi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite, sau rupte din cauza modificărilor anticipate la nivelul profilului farmacocinetic.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Pacienții trebuie informați că tratamentul antiretroviral actual nu vindecă infecția cu HIV și nu s-a demonstrat că previne transmiterea HIV la alte persoane prin contact cu sânge infectat.

Raltegravir are o barieră genetică de rezistență relativ scăzută. Prin urmare, oricând este posibil, raltegravir trebuie administrat împreună cu alte două TAR active pentru a reduce la minimum potențialul de eșec al răspunsului virologic și riscul de apariție a rezistenței (vezi pct. 5.1).

La pacienții netratați anterior, datele din studiile clinice privind utilizarea raltegravir sunt limitate la utilizarea în asociere cu doi inhibitori nucleotidici de revers transcriptază (INRT) (emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil).

Depresie

A fost raportată depresie, inclusiv idee de sinucidere și comportamente suicidare, în special la pacienții cu antecedente de depresie sau boală psihică. Se recomandă precauție la pacienții cu antecedente de depresie sau boală psihică.

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea raltegravir nu au fost stabilite la pacienții cu afecțiuni hepatice severe. Prin urmare, raltegravir trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 and 5.2).

Pacienții cu disfuncție hepatică pre-existentă inclusiv hepatită cronică prezintă un risc crescut de tulburări ale funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat și trebuie monitorizați

ținând cont de practica curentă. Dacă la acești pacienți există dovezi ale agravării afecțiunii hepatice, trebuie avută în vedere întreruperea sau oprirea tratamentului.

Pacienții cu hepatită cronică B sau C cărora li s-a administrat tratament antiretroviral combinat sunt supuși unui risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și potențial letale.

Osteonecroză

Deși etiologia este considerată a fi multifactorială (inclusiv utilizarea de corticosteroizi, consum de alcool, imunosupresia severă, indice de masă corporală crescut), au fost raportate cazuri de osteonecroză în special la pacienții cu infecție cu HIV avansată și/sau expunere pe termen lung la un tratament antiretroviral combinat. Pacienții trebuie îndrumați să solicite ajutor medical dacă experimentează artralgie, redoare articulară sau dificultate la deplasare.

Sindrom de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV care prezintă imunodeficiență severă la momentul instituirii tratamentului antiretroviral combinat (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie produsă de agenții patogeni oportuniști asimptomatici sau reziduali, producând stări clinice grave sau agravarea simptomelor. De obicei, asemenea reacții adverse au fost observate în primele săptămâni sau luni de la instituirea tratamentului TARC. Exemple relevante sunt: retinita cu cytomegalovirus, infecții generalizate și/localizate cu micobacterii și pneumonie produsă de *Pneumocystis jiroveci* (cunoscut anterior ca *Pneumocystis carinii*). În cazul altor simptome inflamatorii acestea trebuie evaluate și dacă este necesar, se instituie tratament.

De asemenea, a fost raportată apariția bolilor autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatită autoimună) la instalarea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este variabil și aceste evenimente pot să apară după mai multe luni de la inițierea tratamentului.

Atazanavir

Administrarea raltegravir 1200 mg o dată pe zi concomitent cu atazanavir a condus la creșterea concentrațiilor plasmatice de raltegravir; prin urmare, administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Tipranavir/ritonavir

Administrarea raltegravir 1200 mg o dată pe zi concomitent cu tipranavir/ritonavir poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de raltegravir; prin urmare, administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Antiacide

Administrarea raltegravir 1200 mg o dată pe zi concomitent cu carbonat de calciu și antiacide care conțin aluminiu/magneziu a determinat scăderea concentrațiilor plasmatice de raltegravir; prin urmare, administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Inductori puternici ai enzimelor care metabolizează medicamentele

Inductorii puternici ai enzimelor care metabolizează medicamentele (de exemplu, rifampicina) nu au fost studiați împreună cu raltegravir 1200 mg administrat o dată pe zi, dar ar putea determina scăderea concentrațiilor plasmatice de raltegravir; prin urmare, administrarea concomitentă cu raltegravir 1200 mg o dată pe zi nu este recomandată.

Miopatie și rabdomioliză

Au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză. A se utiliza cu precauție la pacienții care au avut miopatie sau rabdomioliză în antecedente sau care prezintă orice risc predispozant inclusiv utilizarea

altor medicamente care produc aceste afecțiuni (vezi pct. 4.8).

Reacții cutanate severe și de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții cutanate severe, care pot pune viața în pericol și letale, la pacienții cărora li s-a administrat raltegravir, în majoritatea cazurilor concomitent cu alte medicamente asociate cu aceste reacții. Acestea includ cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică. De asemenea, au fost raportate reacții de hipersensibilitate caracterizate prin erupție cutanată tranzitorie, simptome generale și uneori disfuncție de organ, inclusiv insuficiență hepatică. Se recomandă întreruperea imediată a administrării raltegravir sau a altor medicamente suspectate dacă apar semne sau simptome de reacții cutanate severe sau de reacții de hipersensibilitate (incluzând, dar fără a fi limitat la, erupție cutanată tranzitorie severă sau erupție cutanată tranzitorie însoțită de febră, stare generală de rău, oboseală, dureri musculare sau de articulații, vezicule, leziuni orale, conjunctivită, edem facial, hepatită, eozinofilie, angioedem). Trebuie monitorizată starea clinică incluzând aminotransferazele hepatice și tratamentul corepunzător trebuie inițiat. Întârzierea opririi tratamentului cu raltegravir sau cu alte medicamente suspectate după apariția erupției cutanate tranzitorii poate determina o reacție care poate pune viața în pericol.

Erupție cutanată tranzitorie

Erupția cutanată tranzitorie a apărut mai frecvent la pacienții tratați anterior cărora li s-au administrat scheme terapeutice conținând raltegravir și darunavir comparativ cu pacienții cărora li s-au administrat raltegravir fără darunavir sau darunavir fără raltegravir (vezi pct. 4.8).

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

In vitro, raltegravirul este un inhibitor slab al transportorului de anioni organici (OAT) 1 (CI_{50} de 109 μ M) și OAT3 (CI_{50} 18,8 μ M). Se recomandă prudență la administrarea concomitentă de raltegravir 1200 mg, o dată pe zi, cu medicamente care sunt substraturi sensibile ale OAT1 și/sau OAT3.

Studiile *in vitro* arată că raltegravirul nu este un substrat al enzimelor citocromului P450 (CYP), nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A, nu inhibă UDP glucuroniltransferazele (UGT) 1A1 și 2B7, nu determină inducția CYP3A4 și nu este un inhibitor al glicoproteinei P (P-gp), proteinei asociate cu rezistența la cancerul mamar (breast cancer resistance protein - BCRP), polipeptidelor transportoare de anioni organici (OATP) 1B1, transportorilor de cationi organici (OCT)1 și OCT2, sau proteinelor de expulzare a mai multor medicamente și a toxinelor (MATE)1 și MATE2-K. Pe baza acestor date, nu este de așteptat ca raltegravir să influențeze farmacocinetica medicamentelor care reprezintă substraturi ale acestor enzime sau transportori.

Pe baza studiilor *in vitro* și *in vivo*, raltegravirul este eliminat în principal pe calea glucuronoconjugării mediate de UGT1A1.

În ceea ce privește farmacocinetica raltegravirului, a fost observată o variabilitate importantă interindividuală și intraindividuală.

Efectul raltegravirului asupra farmacocineticii altor medicamente

În studiile de interacțiune efectuate utilizând raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi, raltegravirul nu a avut un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii următoarelor medicamente: etravirină, maraviroc, fumarat de tenofovir disoproxil, contraceptive hormonale, metadonă, midazolam sau boceprevir. Aceste descoperiri pot fi extrapolate la raltegravir 1200 mg administrat o dată pe zi și nu este necesară ajustarea dozei pentru aceste medicamente.

În unele studii, administrarea comprimatelor de raltegravir 400 mg de două ori pe zi concomitent cu darunavir a avut ca rezultat o scădere modestă, nesemnificativă clinic, a concentrațiilor plasmatice de darunavir. Luând în considerare amploarea efectului observat în urma administrării raltegravir 400 mg de două ori pe zi, este de așteptat ca efectul raltegravir 1200 mg administrat o dată pe zi asupra concentrațiilor plasmatice de darunavir să nu fie semnificativ clinic.

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii raltegravirului

Inductori ai enzimelor de metabolizare a medicamentelor

Impactul medicamentelor inductori puternici ai UGT1A1 cum este rifampicina asupra raltegravir 1200 mg administrat o dată pe zi nu este cunoscut, dar este posibil ca administrarea concomitentă să determine scăderea concentrațiilor plasmatice minime de raltegravir luându-se în considerare reducerea concentrațiilor plasmatice minime observate la administrarea de raltegravir 400 mg de două ori pe zi; prin urmare, administrarea concomitentă cu raltegravir 1200 mg o dată pe zi nu este recomandată. Impactul altor inductori puternici ai enzimelor de metabolizare a medicamentelor, cum sunt fenitoina și fenobarbitalul, asupra UGT1A1 nu este cunoscut; prin urmare, administrarea concomitentă cu raltegravir 1200 mg o dată pe zi nu este recomandată. În studiile privind interacțiunile medicamentoase, efavirenz nu a avut un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii raltegravir 1200 mg administrat o dată pe zi; prin urmare, alți inductori mai puțin potenți (de exemplu, efavirenz, nevirapină, rifabutină, glucocorticoizi, sunătoare, pioglitazonă) pot fi utilizați împreună cu doza recomandată de raltegravir.

Inhibitori ai UGT1A1

Administrarea de atazanavir concomitent cu raltegravir 1200 mg o dată pe zi a crescut semnificativ concentrațiile plasmatice de raltegravir; prin urmare, administrarea de raltegravir 1200 mg o dată pe zi concomitent cu atazanavir nu este recomandată.

Antacide

Administrarea raltegravir 1200 mg o dată pe zi concomitent cu antiacide care conțin aluminiu/magneziu și carbonat de calciu poate determina o scădere semnificativă a concentrațiilor plasmatice minime ale raltegravirului. Pe baza acestor descoperiri, administrarea de antiacide care conțin aluminiu/magneziu și carbonat de calciu concomitent cu raltegravir 1200 mg o dată pe zi nu este recomandată.

Medicamente care cresc pH-ul gastric

Analiza datelor farmacocinetice obținute de la populația din studiul ONCEMRK (Protocol 292) a arătat că administrarea raltegravir 1200 mg o dată pe zi concomitent cu IPP sau blocanți ai receptorilor histaminergici H2 nu determină modificări semnificative clinic ale proprietăților farmacocinetice ale raltegravirului. Rezultate comparabile privind siguranța și eficacitatea au fost obținute și în prezența și în absența acestor medicamente care modifică pH-ul gastric. Luând în considerare aceste date, inhibitorii pompei de protoni și blocanții receptorilor histaminergici H2 pot fi administrați concomitent cu raltegravir 1200 mg o dată pe zi.

Observații suplimentare

Nu au fost efectuate studii pentru a evalua interacțiunile medicamentoase în urma administrării de ritonavir, tipranavir/ritonavir, boceprevir sau etravirină concomitent cu raltegravir 1200 mg (2 x 600 mg) o dată pe zi. În timp ce amploarea modificării produse de ritonavir, boceprevir sau etravirină asupra expunerii la raltegravir a fost mică, efectul produs de tipranavir/ritonavir a fost mai mare ($RMG_{Cminimă}=0,45$, $RMG_{ASC}=0,76$; RMG =raportul mediilor geometrice). Administrarea de raltegravir 1200 mg o dată pe zi concomitent cu tipranavir/ritonavir nu este recomandată.

Studiile anterioare au arătat că administrarea raltegravir 400 mg de două ori pe zi concomitent cu fumarat de tenofovir disoproxil (un component al combinației emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil) a crescut expunerea la raltegravir. Combinația emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil a determinat creșterea cu 12% a biodisponibilității raltegravirului 1200 mg administrat o dată pe zi, cu toate acestea efectul combinației emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil nu este

semnificativ clinic. Prin urmare, administrarea de emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil concomitent cu raltegravir 1200 mg o dată pe zi este permisă.

Toate studiile de interacțiune au fost efectuate la adulți.

Pentru raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi au fost efectuate studii clinice extinse privind interacțiunile medicamentoase, iar pentru raltegravir 1200 mg administrat o dată pe zi a fost efectuat un număr limitat de studii privind interacțiunile medicamentoase.

Tabelul 1 prezintă toate datele disponibile din studiile privind interacțiunile medicamentoase împreună cu recomandările pentru administrarea concomitentă.

Tabelul 1

Date de interacțiune farmacocinetică

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiune (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIRETROVIRALE		
<i>Inhibitori de protează (IP)</i>		
atazanavir /ritonavir (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 41% raltegravir C _{12 ore} ↑ 77% raltegravir C _{max} ↑ 24% (inhibarea UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir (400 mg de două ori pe zi).
atazanavir (raltegravir 1 200 mg doză unică)	raltegravir ASC ↑ 67% raltegravir C _{24 ore} ↑ 26% raltegravir C _{max} ↑ 16% (inhibarea UGT1A1)	Administrarea concomitentă de raltegravir (1200 mg o dată pe zi) nu este recomandată
tipranavir /ritonavir (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 24% raltegravir C _{12 ore} ↓ 55% raltegravir C _{max} ↓ 18% (inducția UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir (400 mg de două ori pe zi).
	Extrapolat de la studiul efectuat utilizând comprimatul de 400 mg de două ori pe zi	Administrarea concomitentă de raltegravir (1200 mg o dată pe zi) nu este recomandată
<i>Inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg doză unică)	raltegravir ASC ↓ 36% raltegravir C _{12 ore} ↓ 21% raltegravir C _{max} ↓ 36% (inducția UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir. (400 mg de două ori pe zi și 1200 mg o dată pe zi)
efavirenz (raltegravir 1 200 mg doză unică)	raltegravir ASC ↓ 14% raltegravir C _{24 ore} ↓ 6% raltegravir C _{max} ↓ 9% (inducția UGT1A1)	
etravirină (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 10% raltegravir C _{12 ore} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (inducția UGT1A1) etravirină ASC ↑ 10% etravirină C _{12 ore} ↑ 17% etravirină C _{max} ↑ 4%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir (400 mg de două ori pe zi și 1200 mg o dată pe zi) sau de etravirină.
<i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază</i>		
fumarat de tenofovir	raltegravir ASC ↑ 49%	Nu este necesară ajustarea dozei

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiune (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
disoproxil (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir C _{12 ore} ↑ 3% raltegravir C _{max} ↑ 64% (mecanism de interacțiune necunoscut) tenofovir ASC ↓ 10% tenofovir C _{24 ore} ↓ 13% tenofovir C _{max} ↓ 23%	de raltegravir (400 mg dedouă ori pe zi și 1200 mg o data pe zi) sau de fumarat de tenofovir disoproxil
emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil (raltegravir 1 200 mg (2 x 600 mg) o data pe zi)	Analiza datelor farmacocinetice ale populației a arătat că efectul asocierii emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil asupra farmacocineticii raltegravir a fost minim (o creștere de 12% a biodisponibilității relative) fără a fi semnificativ statistic sau clinic. (Mecanism de interacțiune necunoscut)	
<i>Inhibitori CCR5</i>		
maraviroc (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 37% raltegravir C _{12 ore} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (mecanism de interacțiune necunoscut) maraviroc ASC ↓ 14% maraviroc C _{12 ore} ↓ 10% maraviroc C _{max} ↓ 21%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir (400 mg de două ori pe zi și 1200 mg o data pe zi) sau de maraviroc.
ANTIVIRALELE HCV		
<i>Inhibitori de protează NS3/4A (PI)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C _{12hr} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↑ 11% (mecanism de interacțiune necunoscut)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir (400 mg de două ori pe zi și 1200 mg o data pe zi) sau de boceprevir.
ANTIMICROBIENE		
<i>Antimycobacteriene</i>		
rifampicină (raltegravir 400 mg doză unică)	raltegravir ASC ↓ 40% raltegravir C _{12 ore} ↓ 61% raltegravir C _{max} ↓ 38% (inducția UGT1A1)	Rifampicina reduce concentrațiile plasmatice ale raltegravir. Dacă administrarea concomitentă cu rifampicină nu poate fi evitată, se poate lua în considerare dublarea dozei de raltegravir (400 mg de două ori pe zi).
	Extrapolat de la studiul efectuat utilizând comprimatul de 400 mg de două ori pe zi	Administrarea concomitentă de raltegravir (1200 mg o dată pe zi) nu este recomandată.
SEDATIVE		
midazolam (raltegravir 400 mg de două	midazolam ASC ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir (400 mg de două

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
ori pe zi)		ori pe zi și 1200 mg o dată pe zi) sau de midazolam. Aceste rezultate indică faptul că raltegravirul nu este un inductor sau un inhibitor al CYP3A4 și, astfel, nu este de așteptat ca raltegravirul să afecteze farmacocinetica medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A4
ANTIACIDE CATIONI METALICI		
antiacid hidroxid de aluminiu și magneziu antiacid (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 49% raltegravir C _{12 ore} ↓ 63% raltegravir C _{max} ↓ 44% <u>2 ore înainte de raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 51% raltegravir C _{12 ore} ↓ 56% raltegravir C _{max} ↓ 51% <u>2 ore după raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 30% raltegravir C _{12 ore} ↓ 57% raltegravir C _{max} ↓ 24% <u>6 ore înainte de raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 13% raltegravir C _{12 ore} ↓ 50% raltegravir C _{max} ↓ 10% <u>6 ore după raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 11% raltegravir C _{12 ore} ↓ 49% raltegravir C _{max} ↓ 10% (chelarea cationilor metalici)	Antiacidele care conțin aluminiu și magneziu scad concentrațiile plasmatice ale raltegravirului. Administrarea raltegravir (400 mg de două ori pe zi și 1200 mg o dată pe zi) în asociere cu antiacide care conțin aluminiu și/sau magneziu nu este recomandată
antiacid hidroxid de aluminiu/magneziu (raltegravir 1200 mg doză unică)	<u>12 ore după raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 14% raltegravir C _{24 ore} ↓ 58% raltegravir C _{max} ↓ 14% (chelarea ionilor metalici)	
antiacid carbonat de calciu (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 55% raltegravir C _{12 ore} ↓ 32% raltegravir C _{max} ↓ 52% (chelarea cationilor metalici)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir (400 mg de două ori pe zi).
antiacid carbonat de calciu (raltegravir 1200 mg doză unică)	raltegravir ASC ↓ 72% raltegravir C _{24 ore} ↓ 48% raltegravir C _{max} ↓ 74% <u>12 ore după raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 10% raltegravir C _{24 ore} ↓ 57% raltegravir C _{max} ↓ 2% (chelarea ionilor metalici)	Administrarea concomitentă de raltegravir (1200 mg o dată pe zi) nu este recomandată
Alți CATIONI METALICI		
Săruri de fier	Se așteaptă: Raltegravir ASC ↓	Administrarea concomitentă a sărurilor de fier este de așteptat să

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă
	(chelarea cationilor metalici)	scadă concentrațiile plasmatice ale raltegravirului; administrarea sărurilor de fier la cel puțin două ore de la administrarea raltegravir poate să limiteze acest efect
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR H2 ȘI INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI		
omeprazol (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 37% raltegravir C _{12 ore} ↑ 24% raltegravir C _{max} ↑ 51% (solubilitate crescută)	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir (400 mg de două ori pe zi și 1200 mg o dată pe zi).
famotidină (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 44% raltegravir C _{12 ore} ↑ 6% raltegravir C _{max} ↑ 60% (solubilitate crescută)	
medicamente care modifică pH-ul gastric: inhibitori ai pompei de protoni (de exemplu, omeprazol), blocante ale receptorilor H2 (de exemplu, famotidină, ranitidină, cimetidină) (raltegravir 1200 mg)	Analiza datelor de farmacocinetică a populației a arătat că efectul medicamentelor care modifică pH-ul gastric asupra farmacocineticii raltegravir a fost minim (o scădere de 8,8% a biodisponibilității relative) fără a fi semnificativ statistic sau clinic. (Solubilitate crescută a medicamentului)	
CONTRACEPTIVE HORMONALE		
Etinilestradiol Norelgestromin (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	Etinilestradiol ASC ↓ 2% Etinilestradiol C _{max} ↑ 6% Norelgestromin ASC ↑ 14% Norelgestromin C _{max} ↑ 29%	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir (400 mg de două ori pe zi și 1200 mg o dată pe zi) sau de contraceptive hormonale (pe bază de estrogen și/sau progesteron).
ANALGEZICE OPIOIDE		
metadonă (raltegravir 400 mg de două ori pe zi)	metadonă ASC ↔ metadonă C _{max} ↔	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir (400 mg de două ori pe zi și 1200 mg o dată pe zi) sau de metadonă

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea dozei de raltegravir 1200 mg administrată o dată pe zi la femeile gravide. Conform unui număr mare de date privind femeile gravide expuse la raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi în timpul primului trimestru de sarcină (peste 1000 rezultate prospective obținute din sarcini) nu s-au evidențiat efecte malformative. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Un număr moderat de date privind femeile gravide expuse la raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi în timpul celui de-al doilea și/sau celui de-al treilea trimestru de sarcină (între 300-1000 rezultate prospective obținute din sarcini) nu au evidențiat un risc crescut pentru efecte toxice asupra

fătului/nou-născutului.

Administrarea raltegravirului în doză de 1200 mg nu este recomandată în timpul sarcinii.

Registrul de sarcină pentru tratamentul antiretroviral

Pentru monitorizarea rezultatelor materno-fetale la paciente gravide cărora li s-a administrat raltegravir în mod inadecvat, a fost elaborat un Registru de Sarcină pentru Tratamentul Antiretroviral. Medicii sunt încurajați să raporteze pacientele în acest registru.

Ca regulă generală, atunci când se decide utilizarea la gravide a medicamentelor antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV și, ca urmare, pentru reducerea riscului de transmitere verticală a HIV la nou-născut, trebuie luate în considerare datele din studiile la animale, precum și experiența clinică la gravide pentru a caracteriza siguranța pentru făt.

Alăptarea

Raltegravir/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman într-o asemenea cantitate încât este posibilă apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați. Datele de farmacodinamie/toxicologie disponibile la animale au arătat excreția raltegravirului/metaboliți ai raltegravirului în lapte (vezi pct. 5.3 pentru detalii suplimentare).

Un risc asupra nou-născuților/sugarilor nu poate fi exclus.

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii pentru a evita transmiterea verticală a infecției HIV.

Fertilitatea

Nu a fost observat niciun efect asupra fertilității la șobolani masculi și femele la doze de până la 600 mg/kg corp/zi care au avut ca rezultat expuneri de până la 3 ori peste expunerea la doza recomandată la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

La unii pacienți a fost raportată amețea în timpul tratamentului cu scheme terapeutice conținând raltegravir. Amețea poate influența capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice randomizate, raltegravir 400 mg a fost administrat de două ori pe zi, concomitent cu scheme terapeutice de fond optimizate sau fixe, la adulți netratați anterior (N=547) și la adulți tratați anterior (N=462), timp de până la 96 săptămâni. Unui număr suplimentar de 531 adulți netratați anterior s-a administrat raltegravir 1200 mg o dată pe zi împreună cu emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil timp de până la 96 săptămâni. Vezi punctul 5.1.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului au fost cefalee, greață și dureri abdominale. Reacțiile adverse grave raportate cel mai frecvent au fost sindromul de reactivare imună și erupție cutanată tranzitorie. În studiile clinice, ratele de întrerupere a tratamentului cu raltegravir ca urmare a reacțiilor adverse au fost de 5% sau mai puțin.

Rabdomioliza a fost o reacție adversă gravă raportată mai puțin frecvent în cursul utilizării după punerea pe piață a raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi.

Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse considerate de către investigatori ca având legătură de cauzalitate cu raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR), precum și reacțiile adverse obținute după punerea pe piață sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse Raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR)
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	herpes genital, foliculită, gastroenterită, herpes simplex, infecții cu virus herpetic, herpes zoster, gripă, abcese ale ganglionilor limfatici, mollusum contagiosum, rinofaringită, infecții ale tractului respirator superior
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente	papilom cutanat
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	anemie, anemie feriprivă, durere la nivelul ganglionilor limfatici, limfadenopatie, neutropenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	sindrom de reactivare imună, hipersensibilitate la medicament, hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	scăderea apetitului alimentar
	Mai puțin frecvente	cașexie, diabet zaharat, dislipidemie, hipercolesterolemie, hiperglicemie, hiperlipidemie, hiperfagie, creșterea apetitului alimentar, polidipsie, tulburări ale țesutului adipos
Tulburări psihice	Frecvente	vise neobișnuite, insomnie, coșmaruri, comportament neobișnuit, depresie
	Mai puțin frecvente	tulburări mentale, tentativă de suicid, anxietate, stare confuzională, stare depresivă, depresie majoră, insomnie în timpul nopții, dispoziție alterată, atac de panică, tulburări de somn, idei suicidare, comportament suicidar (mai ales la pacienți cu boală psihică pre-existentă în antecedente)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	amețeli, cefalee, hiperactivitate psihomotorie
	Mai puțin frecvente	amnezie, sindrom de tunel carpian, tulburări cognitive, tulburări de atenție, amețelă posturală, disgeuzie, hipersomnie, hipoestezie, letargie, tulburări de memorie, migrenă, neuropatie periferică, parestezie, somnolență, cefalee de tensiune, tremor, somn de slabă calitate
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	vertij

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse Raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR)
	Mai puțin frecvente	tinitus
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	palpitații, bradicardie sinusală, extrasistole ventriculare
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	bufeuri, hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	disfonie, epistaxis, congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	distensie abdominală, dureri abdominale, diaree, flatulență, greață, vărsături, dispepsie
	Mai puțin frecvente	gastrită, disconfort abdominal, durere în etajul abdominal superior, sensibilitate abdominală, disconfort anorectal, constipație, xerostomie, disconfort epigastric, duodenită erozivă, eructație, boală de reflux gastroesofagian, gingivită, glosită, odinofagie, pancreatită acută, ulcer peptic, hemoragie rectală
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	hepatită, steatoză hepatică, hepatită alcoolică, insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	acnee, alopecie, dermatită acneiformă, tegument uscat, eritem, emaciare facială, hiperhidroză, lipoatrofie, lipodistrofie dobândită, lipohipertrofie, transpirații nocturne, prurigo, prurit, prurit generalizat, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculopapulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, leziuni cutanate, urticarie, xerodermie, sindrom Stevens Johnson, erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	artralgie, artrită, dureri de spate, durere în flanc, dureri musculo-scheletice, mialgie, dureri la nivelul gâtului, osteopenie, dureri la nivelul extremităților, tendinită, rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	insuficiență renală, nefrită, nefrolitază, nicturie, chist renal, insuficiență renală, nefrită tubulointerstițială
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	disfuncție erectilă, ginecomastie, simptome asociate menopauzei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	astenie, fatigabilitate, febră
	Mai puțin frecvente	disconfort toracic, frisoane, edem facial, acumulare de țesut adipos, nervozitate, stare de rău general, formațiune

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse Raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR)
		submandibulară, edem periferic, durere
Investigații diagnostice	Frecvente	limfocite atipice, valori crescute ale aspartate aminotransferazei, valori crescute ale trigliceridelor sanguine, valori crescute ale lipazei, valori crescute ale amilazei pancreatice sanguine
	Mai puțin frecvente	scăderea numărului absolut de neutrofile, valori crescute ale fosfatazei alcaline, valori scăzute ale albuminei sanguine, valori crescute ale amilazei sanguine, valori crescute ale bilirubinei sanguine, creșterea colesterolemiei, valori crescute ale reatininei sanguine, creșterea valorilor glicemiei, valori crescute ale azotului ureic sanguin, valori crescute ale creatinfosfokinazei, creșterea valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar, glucozurie, valori crescute ale lipoproteinelor cu densitate mare, creșterea raportului internațional normalizat, valori crescute ale lipoproteinelor cu densitate mică, scăderea numărului de trombocite, hematurie, creșterea circumferinței taliei, creștere ponderală, scăderea numărului de leucocite
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	supradozaj accidental

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În studiile cu raltegravir 400 mg administrat de două ori pe zi, au fost raportate neoplazii la pacienții tratați anterior și la cei netratați anterior, la care s-a inițiat tratament cu raltegravir împreună cu alte medicamente antiretrovirale. Tipurile și frecvențele neoplaziilor specifice au fost cele anticipate pentru populația cu imunodeficiență severă. Riscul dezvoltării neoplaziilor în aceste studii a fost similar la grupul la care s-a administrat raltegravir și la grupul la care s-au administrat comparatori.

La pacienții tratați cu raltegravir au fost observate modificări de laborator de gradul 2-4 ale valorilor creatinkinazei. Au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză. A se utiliza cu precauție la pacienții care au avut miopatie sau rabdomioliză în antecedente sau care prezintă orice risc predispozant, inclusiv administrarea altor medicamente asociate cu aceste afecțiuni (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, în mod particular la pacienți cu factori de risc cunoscuți, boală în stadiu avansat cauzată de HIV sau expunere pe termen lung la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Frecvența acestora nu este cunoscută (vezi pct. 4.4).

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la agenți patogeni oportuniști asimptomatici sau reziduali. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatită autoimună); cu toate acestea, timpul raportat până la momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Pentru fiecare dintre următoarele reacții adverse clinice a existat cel puțin o apariție gravă: herpes genital, anemie, sindrom de reactivare imună, depresie, tulburări mentale, tentativă de suicid, gastrită, hepatită, insuficiență renală, supradozaj accidental.

În studii clinice la pacienți tratați anterior, erupția cutanată tranzitorie, indiferent de cauzalitate, a fost mai frecvent observată în cazul schemelor terapeutice conținând raltegravir și darunavir în comparație cu cele conținând raltegravir fără darunavir sau darunavir fără raltegravir. Erupția cutanată tranzitorie, considerată de investigator ca având legătură cu medicamentul administrat, a apărut cu frecvențe similare. Frecvențele de apariție ale erupției cutanate tranzitorii (bazate pe cauzalitate) corelate cu expunerea la medicament, au fost 10,9, 4,2 și, respectiv, 3,8 la 100 pacienți-ani (PYR); iar pentru erupția cutanată tranzitorie corelată cu medicamentul administrat frecvențele de apariție au fost 2,4, 1,1 și, respectiv, 2,3 la 100 PYR. Erupțiile cutanate tranzitorii observate în studiile clinice au fost ușoare până la moderate ca severitate și nu determinat întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Pacienți infectați concomitent cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C

În studiile clinice, 79 pacienți au fost infectați concomitent cu virusul hepatitic B, 84 au fost infectați concomitent cu virusul hepatitic C, și 8 pacienți au fost infectați concomitent cu virusul hepatitic B și cu virusul hepatitic C, cărora li s-a administrat raltegravir în asociere cu alte medicamente împotriva virusului HIV-1. În general, profilul de siguranță al raltegravir la pacienții infectați concomitent cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C a fost similar cu cel înregistrat la pacienții care nu au fost infectați concomitent cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C, deși frecvența abaterii de la valorile normale ale ASAT și ALAT a fost ceva mai mare în subgrupul infectat concomitent cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C.

La 96 săptămâni, la pacienții tratați anterior, modificări de laborator de gradul 2 sau mai mare, reprezentând o agravare a modificărilor valorilor ASAT, ALAT sau bilirubinei totale față de valorile inițiale, s-au înregistrat la 29%, 34% și, respectiv, 13% dintre pacienții infectați concomitent cărora li s-a administrat raltegravir comparativ cu 11%, 10% și 9% dintre toți ceilalți pacienți cărora li s-a administrat raltegravir. La 240-săptămâni, la pacienții netratați anterior, modificări de laborator de gradul 2 sau mai mare, reprezentând o agravare a modificărilor valorilor ASAT, ALAT sau bilirubinei totale față de valorile inițiale, s-au înregistrat la 22%, 44% și, respectiv, 17% dintre pacienții infectați concomitent cărora li s-a administrat raltegravir comparativ cu 13%, 13% și 5% dintre toți ceilalți pacienți cărora li s-a administrat raltegravir.

Copii și adolescenți

Raltegravir 600 mg comprimate filmate nu a fost studiat la pacienți copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani

Raltegravir administrat de două ori pe zi a fost studiat la 126 copii și adolescenți infectați cu HIV-1, tratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale în studiul IMPAACT P1066 (vezi pct. 5.1 și 5.2). La 96 dintre cei 126 pacienți li s-a administrat doza recomandată de raltegravir de două ori pe zi.

La acești 96 copii și adolescenți, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse cauzate de medicament până la săptămâna 48 au fost comparabile cu cele observate la adulți.

Un pacient a prezentat reacții adverse clinice de gradul 3 cauzate de medicament, hiperactivitate psihomotorie, comportament neobișnuit și insomnie; un pacient a prezentat o erupție cutanată tranzitorie alergică gravă de gradul 2 cauzată de medicament.

Un pacient a prezentat rezultate anormale ale testelor de laborator cauzate de medicament, de gradul 4 pentru ASAT și de gradul 3 pentru ALAT, care au fost considerate grave.

Sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și mai puțin de 2 ani

Raltegravir administrat de două ori pe zi a fost de asemenea studiat la 26 sugari și copii mici infectați cu HIV-1, cu vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și mai puțin de 2 ani, în asociere cu alte medicamente

antiretrovirale în studiul IMPAACT P1066 (vezi pct. 5.1 și 5.2).

La acești 26 sugari și copii mici, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse cauzate de medicament până la săptămâna 48 au fost comparabile cu cele observate la adulți.

Un pacient a prezentat o erupție cutanată tranzitorie alergică gravă de gradul 3 cauzată de medicament care a determinat întreruperea tratamentului.

Nou-născuți expuși la virusul HIV-1

În cadrul studiului IMPAACT P1110 (vezi pct. 5.2), sugarii care îndeplineau criteriile de eligibilitate aveau vârsta gestațională de 37 săptămâni și greutatea corporală de cel puțin 2 kg. La șaisprezece (16) nou-născuți li s-au administrat 2 doze de raltegravir în primele 2 săptămâni din viață, și la 26 nou-născuți li s-a administrat doza zilnică timp de 6 săptămâni; toți au fost monitorizați timp de 24 săptămâni. Nu au existat reacții adverse clinice produse de medicament și au apărut trei reacții adverse produse de medicament asupra analizelor de laborator (una a fost o neutropenie trecătoare de gradul 4 la subiecții cărora li s-a administrat medicație care conține zidovudină cu scopul prevenției transmiterii virusului de la mama la copil (PMTCT, prevention of mother to child transmission) și două creșteri ale valorilor bilirubinei (una pentru fiecare grad, gradul 1 și gradul 2) care nu au fost considerate grave și care nu au solicitat tratament specific).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice referitoare la tratamentul supradozelor cu raltegravir.

În cazul unui supradozaj, este recomandată utilizarea măsurilor de suport standard, cum sunt, îndepărtarea medicamentului neabsorbit din tractul gastro-intestinal, instituirea monitorizării clinice (inclusiv efectuarea unei electrocardiograme) și, dacă este necesar, instituirea tratamentului de suport. Trebuie luat în considerare faptul că raltegravir este disponibil pentru utilizare clinică sub formă de sare de potasiu. Nu se cunoaște măsura în care raltegravir poate fi dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, inhibitori de integrază, codul ATC: J05AJ01.

Mecanism de acțiune

Raltegravir este un inhibitor al transferului catenar al integrazei, activ împotriva Virusului Imunodeficienței Umane (HIV-1). Raltegravir inhibă activitatea catalitică a integrazei, o enzimă care codifică HIV, necesară replicării virale. Inhibarea integrazei împiedică inserția covalentă sau integrarea genomului HIV în genomul celulei gazdă. Genomul HIV care nu reușește să se integreze nu poate induce formarea de noi particule virale infecțioase, astfel încât inhibarea integrării împiedică propagarea infecției virale.

Activitatea antivirală *in vitro*

Raltegravir la concentrații de 31 ± 20 nM a determinat inhibarea în proporție de 95% (I₉₅) a replicării HIV-1 (comparativ cu o cultură netratată, infectată viral) în culturile celulare de limfocite T umane infectate cu varianta H9IIIB a liniei celulare adaptate a HIV-1. În plus, raltegravir a inhibat replicarea virală în culturi de celule mononucleare sanguine periferice umane, activate de mitogeni, infectate cu diverse tulpini primare izolate clinic ale HIV-1, inclusiv tulpini izolate din 5 subtipuri non-B și tulpini izolate rezistente la inhibitori de reverstrascriptază și inhibitori de protează. Într-un test pe un singur ciclu de infecție, raltegravirul a inhibat infectarea cu 23 tulpini izolate ale HIV, reprezentând 5 subtipuri non-B și 5 forme recombinante circulante, cu valori ale CI₅₀ cuprinse între 5 și 12 nM.

Rezistență

Cele mai multe virusuri izolate de la pacienții la care tratamentul cu raltegravir a eșuat au prezentat un nivel ridicat al rezistenței la raltegravir, determinată de apariția a două sau mai multe mutații la nivelul integrezei. Cele mai multe au prezentat o mutație specifică la nivelul aminoacidului 155 (N155 modificat la H), aminoacidului 148 (Q148 modificat la H, K sau R) sau aminoacidului 143 (Y143 modificat la H, C sau R) împreună cu una sau mai multe mutații suplimentare la nivelul integrezei (de exemplu, L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mutațiile specifice scad sensibilitatea virală la raltegravir, iar adăugarea altor mutații determină o scădere suplimentară a sensibilității la raltegravir. Factorii care au redus probabilitatea de dezvoltare a rezistenței au inclus încărcătura virală mai mică la momentul inițial și utilizarea altor medicamente antiretrovirale active. Mutațiile care determină rezistență la raltegravir, conferă în general rezistență și la elvitegravir, un alt inhibitor al transferului catenar al integrezei. Mutațiile la nivelul aminoacidului 143 conferă o rezistență mai mare la raltegravir decât la elvitegravir și mutația E92Q conferă o rezistență mai mare la elvitegravir decât la raltegravir. Virusurile care prezintă o mutație la nivelul aminoacidului 148, împreună cu una sau mai multe mutații care determină rezistență la raltegravir, pot de asemenea să prezinte rezistență semnificativă clinic la dolutegravir.

Experiența clinică

Dovada eficacității raltegravir a fost bazată pe analiza datelor din săptămâna 96 din două studii clinice, randomizate, de tip dublu orb, controlate cu placebo, (BENCHMRK 1 și BENCHMRK 2, protocoalele 018 și 019), la pacienți adulți, infectați cu HIV-1, tratați anterior cu medicamente antiretrovirale și pe analiza datelor din săptămâna 240 dintr-un studiu clinic, randomizat, de tip dublu orb, cu comparator activ (STARTMRK, Protocol 021) la pacienți adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior dar și pe baza analizei datelor din săptămâna 96 dintr-un studiu clinic randomizat, de tip dublu orb, cu comparator activ (ONCEMRK, Protocol 292) la pacienți adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale.

Eficacitate

La pacienții adulți tratați anterior (400 mg de două ori pe zi)

BENCHMRK 1 și BENCHMRK 2 (studii clinice multicentrice, randomizate, de tip dublu orb, controlate cu placebo) au evaluat siguranța și activitatea antiretrovirală a raltegravir în doză de 400 mg de două ori pe zi comparativ cu placebo în asociere cu un tratament de fond optimizat (optimized background therapy - OBT), la pacienți infectați cu HIV, în vârstă de 16 ani sau mai mult, cu rezistență documentată la cel puțin 1 medicament din fiecare dintre cele 3 clase (INRT, INNRT și IP) de terapii antiretrovirale. Înainte de randomizare, OBT au fost selecționate de către investigator pe baza tratamentului anterior urmat de pacient, precum și a testării inițiale genotipice și fenotipice a rezistenței virale.

Datele demografice ale pacienților (sex, vârstă și rasă), și caracteristicile inițiale au fost comparabile între grupul la care s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi și placebo. Pacienții au fost expuși anterior tratamentului cu antiretrovirale cu o valoare mediană de 12 antiretrovirale, pentru o perioadă având valoarea mediană de 10 ani. O valoare mediană de 4 TARuri a fost utilizată în OBT.

Rezultatele analizei din săptămâna 48 și săptămâna 96

În Tabelul 2 sunt indicate rezultatele durabile ale analizei combinate (săptămâna 48 și săptămâna 96) obținute în studiile BENCHMRK 1 și BENCHMRK 2, pentru pacienții cărora li s-a administrat doza recomandată de raltegravir 400 mg de două ori pe zi.

Tabelul 2

Rezultatele de eficacitate în săptămânile 48 și 96

BENCHMRK 1 și 2 cumulate Parametrul	48 săptămâni		96 săptămâni	
	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Procent ARN-HIV < 400 copii/ml (Î 95 %)				
Toți pacienții [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV > 100000 copies/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100000 copii/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Număr celule CD4 ≤ 50 celule/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 celule/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Scor de sensibilitate (SSG) [§]				
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 și peste	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Procent ARN-HIV < 50 copii/ml (Î 95 %)				
Toți pacienții [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100000 copii/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Număr de celule CD4 ≤ 50 celule/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 celule/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Scor de sensibilitate (SSG) [§]				
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 și peste	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Variația medie a numărului de celule CD4 (Î 95), celule/mm³				
Toți pacienții [‡]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100000 copii/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)

BENCHMRK 1 și 2 cumulate Parametrul	48 săptămâni		96 săptămâni	
	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Număr de celule CD4 ≤ 50 celule/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 and ≤ 200 celule/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 celule/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Scor de sensibilitate (SSG) §				
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 și peste	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)
† Tratamentul incomplet este considerat eșec: pacienții care au întrerupt prematur tratamentul au fost considerați ca eșec ulterior. Sunt raportate procentul de pacienți cu răspuns și intervalul de încredere 95% (ÎÎ) asociat. ‡ În ceea ce privește analiza în funcție de factorii de prognostic, eșecurile răspunsului virusologic au fost considerate începând cu procentul < 400 și 50 copii/ml. Pentru variațiile medii ale numărului celulelor CD4, au fost utilizate pentru considerarea eșecurilor răspunsului virologic modificările față de valorile inițiale. § Scorul de sensibilitate genotipică (SSG) a fost definit ca numărul total de antiretrovirale orale din cadrul tratamentului de fond optimizat (OBT) la care izolatul viral al unui pacient a prezentat sensibilitate genotipică, pe baza testului de rezistență genotipică. Utilizarea enfuvirtidei în OBT la pacienții netratați anterior cu enfuvirtidă a fost considerată ca administrare a unui medicament activ în OBT. În mod similar, utilizarea darunavirului în OBT la pacienții netratați anterior cu darunavir a fost considerată ca administrare a unui medicament activ în OBT.				

La administrarea raltegravir s-au obținut răspunsuri virologice (utilizând interpretarea tratament incomplet = eșec) cu valori ale ARN-HIV < 50 copii/ml la 61,7% dintre pacienți în săptămâna 16, la 62,1% în săptămâna 48 și la 57,0% în săptămâna 96. Unii pacienți au prezentat rebound viral între săptămâna 16 și săptămâna 96. Factorii asociați eșecului includ o încărcătură virală inițială mare și OBT care nu a inclus cel puțin un medicament puternic activ.

Trecerea la raltegravir (400 mg de două ori pe zi)

Studiile SWITCHMRK 1 și 2 (protocoalele 032 și 033) au evaluat pacienți infectați cu HIV cărora li s-a administrat tratament supresiv (valorile de control ale ARN-HIV < 50 copii/ml; schemă terapeutică stabilă > 3 luni) cu lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 comprimate de două ori pe zi plus cel puțin 2 inhibitori nucleozidici de revers transcriptază și randomizați 1:1 pentru a continua cu lopinavir (+) ritonavir 2 comprimate de două ori pe zi (n=174 și respectiv n=178) sau pentru a înlocui lopinavir (+) ritonavir cu raltegravir 400 mg de două ori pe zi (n=174 și respectiv n=176). Pacienții cu antecedente de eșec al răspunsului virusologic nu au fost excluși și nici numărul de tratamente antiretrovirale anterioare nu a fost limitat.

Aceste studii au fost încheiate după analiza eficacității primare în săptămâna 24 deoarece nu au reușit să demonstreze non-inferioritatea raltegravirului față de lopinavir (+) ritonavir. În ambele studii, în săptămâna 24, a fost menținută o supresie a valorilor ARN HIV la mai puțin de 50 copii/ml la 84,4% din grupul la care s-a administrat raltegravir, față de 90,6% din grupul la care s-a administrat lopinavir (+) ritonavir, (tratament incomplet = eșec). Vezi pct. 4.4 cu privire la necesitatea de a administra raltegravir împreună cu alte două medicamente active.

Pacienți adulți netratați anterior (400 mg de două ori pe zi)

STARTMRK (studiu clinic multicentric, randomizat, de tip dublu-orb, controlat cu comparator activ) a evaluat siguranța și activitatea antiretrovirală a raltegravir 400 mg de două ori pe zi comparativ cu

efavirenz 600 mg administrat la ora de culcare, în asociere cu emtricitabină (+) fumarat de tenofovir disoproxil, la pacienți netratați anterior infectați cu HIV cu valori ale ARN HIV > 5000 copii/ml. Randomizarea a fost stratificată prin controlul valorilor ARN HIV (≤ 50000 copii/ml; și > 50000 copii/ml) și pe baza statusului hepatitei B sau C (pozitiv sau negativ).

Datele demografice ale pacienților (sex, vârstă și rasă) și caracteristicile inițiale au fost comparabile între grupul la care s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi și grupul la care s-a administrat efavirenz 600 mg la ora de culcare.

Rezultatele analizei din săptămâna 48 și săptămâna 240

Cu privire la criteriul principal final de eficacitate, proporția de pacienți care a obținut valori ale ARN HIV < 50 copii/ml în săptămâna 48 a fost 241/280 (86,1%) în grupul la care s-a administrat raltegravir și 230/281 (81,9%) în grupul la care s-a administrat efavirenz. Diferența dintre tratamente (raltegravir – efavirenz) a fost 4,2% cu un ÎI95% asociat de (-1,9, 10,3) stabilind că raltegravir este non-inferior efavirenzului (valoarea p de non-inferioritate < 0,001). Diferența dintre tratamente (raltegravir – efavirenz) din săptămâna 240 a fost 9,5% cu un ÎI95% asociat de (1,7, 17,3). Rezultatele din săptămâna 48 și săptămâna 240 pentru pacienții tratați cu doza recomandată de raltegravir 400 mg de două ori pe zi, din studiul STARTMRK, sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3

Rezultatele de eficacitate în săptămânile 48 și 240

Sudiul STARTMRK Parametrul	48 săptămâni		240 săptămâni	
	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (N = 281)	Efavirenz 600 mg la ora de culcare (N = 282)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (N = 281)	Efavirenz 600 mg la ora de culcare (N = 282)
Procent ARN-HIV < 50 copii/ml (ÎI 95 %)				
Toți pacienții [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Caracteristici inițiale[‡]				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100000 copii/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Număr de cellule CD4 ≤ 50 celule/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 celule/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Subtip Viral Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Non-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Valoarea medie a numărului de celule CD4 (ÎI 95 %), celule/mm³				
Toți pacienții [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Caracteristici inițiale[‡]				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100000 copii/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Număr de cellule CD4 ≤ 50 celule/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264,

Sudiul STARTMRK Parametrul	48 săptămâni		240 săptămâni	
	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (N = 281)	Efavirenz 600 mg la ora de culcare (N = 282)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (N = 281)	Efavirenz 600 mg la ora de culcare (N = 282)
				348)
> 200 celule/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Subtip Viral Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Non-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)
† Tratamentul incomplet este considerat eșec: pacienții care au întrerupt prematur tratamentul au fost considerați ca eșec ulterior. Sunt raportate procentul de pacienți cu răspuns și intervalul de încredere 95% (ÎI) asociat. ‡ În ceea ce privește analiza în funcție de factorii de prognostic, eșecurile răspunsului virologic au fost considerate începând cu procentul < 400 și 50 copii/ml. Pentru variațiile medii ale numărului celulelor CD4, au fost utilizate pentru considerarea eșecurilor răspunsului virologic modificările față de valorile inițiale. Notă: Analiza se bazează pe toate datele disponibile. Raltegravir și efavirenz au fost administrate în asociere cu emtricitabină (+) fumarat de tenofovir disoproxil.				

Pacienți adulți netratați anterior (1200 mg [2 x 600 mg] o dată pe zi)

Studiul ONCEMRK (studiu clinic multicentric, randomizat, de tip dublu-orb, controlat cu comparator activ; Protocol 292) a evaluat siguranța și activitatea antiretrovirală a raltegravir 1200 mg o dată pe zi + emtricitabină (+) fumarat de tenofovir disoproxil, comparativ cu raltegravir 400 mg de două ori pe zi în asociere cu emtricitabină (+) fumarat de tenofovir disoproxil, la pacienții infectați cu HIV netratați anterior cu valori ale ARN HIV > 1000 copii/ml. Randomizarea a fost stratificată prin controlul valorilor ARN HIV (≤ 100000 copii/ml; și > 100000 copii/ml) și prin statusul hepatitei B sau C (pozitiv sau negativ).

Datele demografice ale pacienților (sex, vârstă și rasă) și caracteristicile inițiale au fost comparabile între grupul la care s-a administrat raltegravir 1200 mg o dată pe zi și grupul la care s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi.

Rezultatele analizelor din săptămâna 48 și săptămâna 96

Cu privire la criteriul principal final de eficacitate, proporția de pacienți care a obținut valori ale ARN HIV < 40 copii/ml în săptămâna 48 a fost de 472/531 (88,9%) în grupul la care s-a administrat raltegravir 1200 mg o dată pe zi și de 235/266 (88,3%) în grupul la care s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi. Diferența dintre tratament (raltegravir 1200 mg o dată pe zi – raltegravir 400 mg de două ori pe zi) a fost de 0,5% cu un ÎI95% asociat de (-4,2, 5.2) stabilind că raltegravir 1200 mg o dată pe zi este non-inferior raltegravirului 400 mg de două ori pe zi.

În săptămâna 96, proporția de pacienți care a obținut valori ale ARN HIV < 40 copii/ml a fost de 433/531 (81,5%) în grupul la care s-a administrat raltegravir 1200 mg o dată pe zi și 213/266 (80,1%) în grupul la care s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi. Diferența dintre tratamente (raltegravir 1200 mg o dată pe zi - raltegravir 400 mg de două ori pe zi) a fost de 1,5% cu un ÎI95% asociat de (-4,4, 7,3). Rezultatele analizelor din săptămâna 48 și săptămâna 96 din studiul clinic ONCEMRK sunt prezente în Tabelul 4.

Tabelul 4

Rezultatele de eficacitate în săptămânile 48 și 96

Studiul ONCEMRK Parametrul	48 săptămâni		96 săptămâni	
	Raltegravir 600 mg (1 200 mg o dată pe zi) (N = 531)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (N = 266)	Raltegravir 600 mg (1 200 mg o data pe zi) (N = 531)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (N = 266)
Procent ARN-HIV < 40 copii/ml (ÎÎ 95 %)				
Toți pacienții†	88.9 (85.9, 91.4)	88.3 (83.9, 91.9)	81.5 (78.0, 84.8)	80.1 (74.8, 84.7)
Caracteristici inițiale‡				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	86.7 (80.0, 91.8)	83.8 (73.4, 91.3)	84.7 (77.5, 90.3)	82.9 (72.0, 90.8)
≤ 100000 copii/ml	97.2 (94.9, 98.7)	97.7 (94.3, 99.4)	91.9 (88.5, 94.5)	93.0 (89.1, 97.1)
Număr de celule CD4 ≤ 200 celule/mm ³	85.1 (74.3, 92.6)	87.9 (71.8, 96.6)	79.0 (66.8, 88.3)	80 (61.4, 92.3)
> 200 celule/mm ³	95.6 (93.2, 97.3)	94.5 (90.6, 97.1)	91.4 (88.3, 93.9)	92.2 (87.6, 95.5)
Subtip Viral Clade B	94.6 (91.4, 96.8)	93.7 (89.0, 96.8)	90.0 (86.0, 93.2)	88.9 (83.0, 93.3)
Non-Clade B	93.6 (89.1, 96.6)	93.2 (84.9, 97.8)	89.5 (84.1, 93.6)	94.4 (86.2, 98.4)
Variația medie a numărului de celule CD4 (ÎÎ 95 %), celule/mm³				
Toți pacienții‡	232 (215, 249)	234 (213, 255)	262 (243, 280)	262 (236, 288)
Caracteristici inițiale‡				
ARN-HIV > 100000 copii/ml	276 (245, 308)	256 (218, 294)	297 (263, 332)	281 (232, 329)
≤ 100000 copii/m	214 (194, 235)	225 (199, 251)	248 (225, 270)	254 (224, 285)
Număr de celule CD4 ≤ 200 celule/mm ³	209 (176, 243)	209 (172, 245)	239 (196, 281)	242 (188, 296)
> 200 celule/mm ³	235 (216, 255)	238 (214, 262)	265 (245, 286)	265 (237, 294)
Subtip Viral Clade B	232 (209, 254)	240 (213, 266)	270 (245, 296)	267 (236, 297)
Non-Clade B	233 (205, 261)	226 (191, 261)	246 (219, 274)	259 (211, 307)
† Tratamentul incomplet este considerat eșec: pacienții care au întrerupt prematur tratamentul au fost considerați ca eșec ulterior. Sunt raportate procentul de pacienți cu răspuns și intervalul de încredere 95% (ÎÎ) asociat. ‡ În ceea ce privește analiza în funcție de factorii de prognostic, eșecurile răspunsului virologic au fost considerate începând cu procentul < 40 copii/ml. Pentru variațiile medii ale numărului celulelor CD4, modificările față de valorile inițiale au fost utilizate pentru considerarea eșecurilor răspunsului virologic. Raltegravir 1200 mg în doză unică și raltegravir 400 mg de două ori pe zi au fost administrate în asociere cu emtricitabină (+) fumarat de tenofovir disoproxil				

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Așa cum a fost demonstrat la voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat pe cale orală doze unice de

raltegravir în condiții de repaus alimentar, raltegravir este rapid absorbit având t_{max} de aproximativ 3 ore după administrarea dozei. ASC și C_{max} pentru raltegravir cresc proporțional cu doza, la doze cuprinse între 100 mg și 1600 mg. $C_{12 \text{ ore}}$ a raltegravirului crește proporțional cu doza, la doze cuprinse între 100 mg și 800 mg și crește ceva mai puțin decât proporțional cu doza, la doze cuprinse între 100 mg și 1600 mg.

Prin administrarea în două prize zilnice, starea farmacocinetică de echilibru este obținută rapid, aproximativ în primele 2 zile de administrare. Acumularea este minimă sau absentă în ASC și C_{max} și sunt dovezi de acumulare ușoară în $C_{12 \text{ ore}}$. Biodisponibilitatea absolută a raltegravirului nu a fost determinată.

Doza de raltegravir 1200 mg administrată o dată pe zi este rapid absorbit cu o valoare mediană a T_{max} 1,5 până la 2 ore, în condiții de repaus alimentar și determină un vârf de absorbție ascuțit cu o valoare mai mare a C_{max} comparativ cu administrarea raltegravir de două ori pe zi (1 comprimat de 400 mg de două ori pe zi). Suplimentar, comprimatul care conține raltegravir 600 mg utilizat în schema terapeutică cu doza de 1200 mg (2 x 600 mg) administrată o dată pe zi are o biodisponibilitate relativă mai mare (cu 21 până la 66%) față de forma farmaceutică care conține raltegravir 400 mg. Odată absorbite, ambele forme farmaceutice de raltegravir prezintă proprietăți farmacocinetice sistemice similare. La pacienți, după administrarea unei doze de raltegravir de 1200 mg o dată pe zi, ASC_{0-24} la starea de echilibru a fost de 53,7 h· μ M, C_{24} a fost 75,6 nM și valoarea mediană a T_{max} a fost de 1,5 oră.

Comprimatul care conține raltegravir 400 mg, administrat de două ori pe zi poate fi luat cu sau fără alimente. În studiile pivot privind siguranța și eficacitatea raltegravirului la pacienți infectați cu HIV, raltegravir a fost administrat indiferent de ingestia de alimente. Administrarea unor doze repetate de raltegravir după o masă cu conținut moderat de grăsimi, nu a afectat într-un mod semnificativ clinic ASC pentru raltegravir, dar s-a înregistrat o creștere de 13% într-o perioadă de repaus alimentar. După o masă cu conținut moderat de grăsimi, valoarea $C_{12 \text{ ore}}$ a raltegravirului a fost cu 66% mai mare și valoarea C_{max} a fost cu 5% mai mare comparativ cu valorile obținute după o perioadă de repaus alimentar. Administrarea de raltegravir după o masă bogată în grăsimi a crescut ASC și C_{max} de aproximativ 2 ori și a crescut $C_{12 \text{ ore}}$ de 4,1 ori. Administrarea de raltegravir după o masă cu conținut scăzut de grăsimi a scăzut ASC cu 46% și respectiv C_{max} cu 52%; $C_{12 \text{ ore}}$ a fost în esență neschimbat. Comparativ cu perioada de repaus alimentar, mâncarea pare să crească variabilitatea farmacocinetică.

Comprimatul care conține raltegravir 600 mg (2 x 600 mg o dată pe zi) poate fi administrat cu sau fără alimente. Studiul de evaluare a efectului alimentelor asupra unei doze unice a demonstrat că doza de 1200 mg administrată o dată pe zi împreună cu alimente, a avut efecte similare sau mai scăzute atunci când a fost administrată în condițiile unor mese cu conținut crescut de grăsimi și cu conținut scăzut de grăsimi comparativ cu doza de 400 mg administrată de două ori pe zi. Doza de raltegravir 1200 mg administrată o dată pe zi împreună cu o masă cu conținut scăzut de grăsimi a dus la o scădere de 42% a $ASC_{0-\text{ultimul}}$, la o scădere de 52% a C_{max} și o scădere de 16% a $C_{24 \text{ ore}}$. Administrarea împreună cu o masă cu conținut crescut de grăsimi a condus la o creștere de 1,9%, a $ASC_{0-\text{ultimul}}$, la o scădere de 28% a C_{max} și o scădere de 12% a $C_{24 \text{ ore}}$.

Global, a fost observată o variabilitate importantă a farmacocineticii raltegravirului. În studiile BENCHMRK 1 și 2 în care a fost observat $C_{12 \text{ ore}}$, coeficientul de variație (CV - coeficientul de variație) pentru variabilitatea interindividuală a fost 212% și CV pentru variabilitatea intraindividuală a fost 122%. Surse ale variabilității pot include diferențe în ceea ce privește administrarea concomitentă cu alimente sau cu medicamente.

Distribuție

Pentru concentrații plasmatice cuprinse între 2 și 10 μ M, raltegravirul se leagă în procent de aproximativ 83% de proteinele plasmatice umane.

La șobolan, raltegravirul a traversat cu ușurință placenta, dar nu a trecut bariera hematoencefalică într-un procent semnificativ.

În două studii efectuate la pacienți infectați cu HIV-1 cărora li s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi, raltegravirul a fost detectat cu ușurință în lichidul cefalorahidian. În primul studiu (n=18), concentrația mediană în lichidul cefalorahidian a fost 5,8% (cuprinsă între 1 și 53,5%) din concentrația plasmatică corespunzătoare. În al doilea studiu (n=16), concentrația mediană în lichidul cefalorahidian a fost 3% (cuprinsă între 1 și 61%) din concentrația plasmatică corespunzătoare. Aceste proporții mediane sunt de aproximativ 3 până la 6 ori mai scăzute decât fracția liberă de raltegravir din plasmă.

Metabolizare și eliminare

Timpul aparent de înjumătățire prin eliminare al raltegravirului este de aproximativ 9 ore, cu o fază α mai scurtă a timpului de înjumătățire (~1 oră) responsabilă pentru o mare parte din ASC. După administrarea unei doze orale de raltegravir marcat radioactiv, aproximativ 51% și 32% din doză a fost excretată în materiile fecale și, respectiv, în urină. În materiile fecale a fost identificat numai raltegravirul, majoritatea fiind derivat probabil din hidroliza raltegravirului-glucuronoconjugat excretat în bilă, așa cum s-a observat în studiile preclinice. În urină au fost detectați doi compuși, raltegravirul și raltegravirul-glucuronoconjugat, reprezentând 9% și, respectiv, 23% din doză. Principalul compus circulant a fost raltegravirul, reprezentând aproximativ 70% din radioactivitatea totală; restul de radioactivitate plasmatică a fost atribuită raltegravirului-glucuronoconjugat. Studii clinice care au utilizat inhibitori chimici izoformo-selectivi și UDP-glucuronoziltransferazele (UGT) ADNc-exprimate au indicat faptul că UGT1A1 este principala enzimă responsabilă de formarea raltegravirului-glucuronoconjugat. Astfel, datele indică faptul că principalul mecanism al clearance-ului raltegravirului la om este glucuronoconjugarea mediată de UGT1A1.

Polimorfismul UGT1A1

Prin compararea a 30 subiecți cu genotip *28/*28 cu 27 subiecți cu genotip sălbatic, valoarea mediei geometrice (Î90%) a ASC a fost 1,41 (0,96, 2,09) și valoarea mediei geometrice a C_{12 ore} a fost 1,91 (1,43, 2,55). La subiecții cu activitate redusă a UGT1A1 datorată polimorfismului genetic nu este necesară ajustarea dozei.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Raltegravir Zentiva este disponibil numai sub formă de comprimate filmate de 600 mg. Pentru a obține doza mai mică de 400 mg de două ori pe zi, medicamentele care conțin raltegravir pot fi disponibile în alte concentrații (vezi pct. 4.2). Alte medicamente care conțin raltegravir de diferite forme farmaceutice, cum sunt comprimatele masticabile sau granulele pentru suspensie orală, pot avea o biodisponibilitate orală mai mare în comparație cu comprimatele filmate. A se vedea informații specifice de dozare în RCP-urile altor medicamente care conțin raltegravir.

Vârstnici

În intervalul de vârstă studiat, la administrarea raltegravir 400 mg de două ori pe zi, nu a fost observat niciun efect semnificativ clinic al vârstei asupra farmacocineticii raltegravir. În studiul clinic ONCEMRK în intervalul de vârstă studiat la care s-a administrat raltegravir 1200 mg (2 x 600 mg), nu a fost observat niciun efect semnificativ clinic.

Sex, rasă, etnie și greutate corporală

În cazul administrării de raltegravir 400 mg de două ori pe zi la adulți nu au fost observate diferențe farmacocinetice semnificative datorate sexului, rasei, etniei sau greutății corporale și nici efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii raltegravirului. Analiza de FC populațională a demonstrat de asemenea că sexul, rasa, etnia și greutatea corporală nu au produs influențe semnificative clinic asupra raltegravir 1200 mg (2 x 600 mg) administrat o dată pe zi.

Insuficiență renală

Clearance-ul renal al medicamentelor netransformate reprezintă o cale mică de eliminare. La adulți, nu au fost observate diferențe farmacocinetice semnificative clinic între pacienții cu insuficiență renală

severă și subiecții sănătoși (vezi pct. 4.2 din RCP-ul comprimatului de 400 mg administrat de două ori pe zi). Administrarea unei doze înainte de dializă trebuie evitată deoarece nu se cunoaște măsura în care raltegravirul poate fi dializat. Pentru raltegravir 1200 mg administrat o dată pe zi nu a fost realizat niciun studiu de evaluare a insuficienței renale, cu toate acestea, pe baza rezultatelor obținute pentru comprimatul de 400 mg administrat de două ori pe zi, nu este de așteptat niciun efect semnificativ clinic.

Insuficiență hepatică

Raltegravir este eliminat în principal prin glucuronoconjugare la nivel hepatic. La adulți, nu au fost observate diferențe farmacocinetice semnificative clinic între pacienții cu insuficiență hepatică moderată și subiecții sănătoși. Efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii raltegravirului nu a fost studiat (vezi pct. 4.2 și 4.4 din RCP-ul comprimatului de 400 mg administrat de două ori pe zi). Pentru raltegravir 1200 mg administrat o dată pe zi nu a fost realizat niciun studiu de evaluare a insuficienței hepatice, cu toate acestea, pe baza rezultatelor obținute pentru comprimatul de 400 mg administrat de două ori pe zi, nu se așteaptă niciun efect semnificativ clinic pentru insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii non-clinice de toxicitate, inclusiv studii convenționale pentru a evalua siguranța farmacologică, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra dezvoltării și toxicitatea juvenilă au fost efectuate cu raltegravir la șoarece, șobolan, câine și iepure. Efectele expunerii la doze suficient de mari față de nivelurile de expunere clinică nu indică niciun risc special pentru om.

Mutagenitate

În testele pentru evaluarea mutagenității microbiene *in vitro* (Ames), evaluările privind scindarea ADN-ului prin eluție alcalină *in vitro* și studiile privind aberațiile cromozomiale *in vitro* și *in vivo* nu au fost observate dovezi ale mutagenității sau genotoxicității.

Carcinogenitate

Un studiu de carcinogenitate pentru raltegravir efectuat la șoarece nu a arătat niciun potențial carcinogen. La cele mai mari doze administrate, 400 mg/kg și zi la femele și 250 mg/kg și zi la masculi, expunerea sistemică a fost similară cu cea obținută la doza clinică de 1200 mg administrată o dată pe zi. La șobolan, au fost identificate tumori (carcinom cu celule scuamoase) nazale/rinofaringiene la doze de 300 și 600 mg/kg și zi la femele și 300 mg/kg și zi la masculi. Aceste neoplazii ar putea fi rezultatul depunerilor locale și/sau aspirării medicamentului prin mucoasa nazală/rinofaringiană în timpul administrării orale prin gavaj și a iritației și inflamației cronice consecutive; este probabil ca acestea să aibă relevanță limitată pentru utilizarea clinică urmărită. Pentru doza la care nu se observă efecte adverse (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level), expunerea sistemică a fost similară celei obținute la administrarea dozei clinice de 1200 mg o dată pe zi. Studiile clinice standard de genotoxicitate efectuate pentru a evalua mutagenitatea și clastogenitatea au fost negative.

Toxicitate asupra dezvoltării

Raltegravir nu a prezentat proprietăți teratogene în studiile de toxicitate asupra dezvoltării la șobolan și iepure. O ușoară creștere a incidenței coastelor supranumerare, o variantă în procesul normal de dezvoltare, a fost observată la feteșii de șobolan din femele expuse la raltegravir la doze de aproximativ 4,4 ori mai mari decât doza recomandată pentru om (DRO), pe baza ASC_{0-24 ore}. Nu s-au observat efecte asupra dezvoltării la doze de 3,4 ori mai mari decât DRO. Rezultate similare nu au fost observate la iepure.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Carbomeri
Stearat de magneziu

Învelișul filmat

Macrogol
Talc
Dioxid de titan (E171)
Monocaprilocatrat de glicerol (tip I)
Alcool polivinilic
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt disponibile în flacoane (PEÎD) sigilate prin inducție (flacoane multistrat cu barieră înaltă) închise cu capac (PEÎD) cu dispozitiv de protecție pentru copii, cu desicant în interior.

Cutie cu 1 flacon cu 60 de comprimate și ambalaj multiplu cu 180 (3 cutii a câte un flacon cu 60) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16131/2025/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – iunie 2025

Data reînnoirii autorizației

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2025