

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ISENTRESS® 400 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 400 mg raltegravirum (jako raltegravirum kalcium).

Pomocná látka: jedna tableta obsahuje 26,06 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Růžová, oválná tableta, označená "227" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ISENTRESS je indikován v kombinaci s dalšími antiretrovirými léčivými přípravky k léčbě infekce virem lidské imunodeficiencie (HIV-1) u dospělých pacientů.

Tato indikace je založena na údajích o bezpečnosti a účinnosti ze dvou dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnocení provedených na pacientech již dříve léčených a z jednoho dvojitě zaslepeného, aktivním komparátorem kontrolovaného klinického hodnocení na dosud neléčených pacientech (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce. Přípravek ISENTRESS je nutno používat v kombinaci s jinými účinnými antiretrovirými terapiemi (ART, anti-retroviral therapies) (viz body 4.4 a 5.1). Použití raltegraviru u pacientů dosud neléčených ART je založeno na studii, ve které byl raltegravir podáván spolu se dvěma NRTI (viz body 4.4 a 5.1).

Dávkování

Dospělí pacienti

Doporučená dávka přípravku ISENTRESS je 400 mg podávaných dvakrát denně s jídlem anebo bez jídla. Vliv jídla na vstřebávání raltegraviru je nejistý (viz bod 5.2). Tablety se nedoporučuje žvýkat, drtit ani dělit.

Starší pacienti

O používání přípravku ISENTRESS u starších pacientů jsou k dispozici omezené informace (viz bod 5.2). Proto musí být u této populace pacientů přípravek ISENTRESS používán opatrně.

Děti a dospívající

Bezpečnost a účinnost u dětských pacientů ve věku do 16 let nebyla stanovena (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. Bezpečnost a účinnost přípravku ISENTRESS nebyla u pacientů se závažnými základními poruchami jater stanovena. Přípravek ISENTRESS musí být tudíž u pacientů se závažnou poruchou funkce jater používán opatrně (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Perorální

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienty je třeba upozornit na to, že současná antiretrovirová terapie infekci HIV neléčí a nezabraňuje přenosu HIV na jiné osoby krví nebo sexuálním kontaktem. Je třeba proto pokračovat v dodržování příslušných opatření.

Ve farmakokinetice raltegraviru byla celkově pozorována značná inter- a intraindividuální variabilita (viz body 4.5 a 5.2).

Raltegravir má relativně nízkou genetickou bariéru vůči rezistenci. Proto, pokud je to možné, musí se raltegravir podávat spolu se dvěma dalšími aktivními antiretrovirovými, aby se minimalizovala možnost virologického selhání a vznik rezistence (viz bod 5.1).

Při léčbě dosud neléčených pacientů jsou údaje z klinických studií o použití raltegraviru omezeny na použití v kombinaci se dvěma nukleotidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) (emtricitabin a tenofovir-disoproxyl-fumarát).

Bezpečnost a účinnost přípravku ISENTRESS nebyla stanovena u pacientů se závažnými základními poruchami jater. Přípravek ISENTRESS musí být tudíž u pacientů se závažnou poruchou funkce jater používán opatrně (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s dysfunkcí jater v anamnéze, včetně chronické hepatitidy, mají během kombinované antiretrovirové terapie zvýšený výskyt abnormalit jaterních funkcí, a musí být monitorováni podle standardního postupu. Pokud se u takových pacientů prokáže zhoršení jaterního onemocnění, musí se zvážit ukončení nebo přerušování léčby.

Údaje týkající se užívání raltegraviru u pacientů infikovaných současně HIV a hepatitidou B (HBV) nebo hepatitidou C (HCV) jsou velmi omezené. U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií je zvýšené riziko závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků.

Osteonekróza

Přestože je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující užívání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi, vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým HIV onemocněním a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Syndrom imunitní reaktivace

U pacientů infikovaných HIV se závažnou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové terapie (combination antiretroviral therapy, CART) může vzniknout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny a způsobit závažné klinické stavy nebo zhoršení příznaků. Typicky byly takové reakce pozorovány během prvních týdnů nebo měsíců po zahájení CART. Relevantními příklady jsou cytomegalovirová retinitida, celková a/nebo lokální mykobakteriální infekce a pneumonie způsobená *Pneumocystis jiroveci* (dříve známá jako *Pneumocystis carinii*). Jakékoli příznaky zánětu musí být zhodnoceny a v případě nutnosti musí být zahájena léčba.

Při podávání přípravku ISENTRESS spolu se silnými induktory uridindifosfátglukuronosyltransferázy (UGT) 1A1 (např. rifampicinu) je nutno postupovat opatrně. Rifampicin snižuje plazmatické hladiny raltegraviru; vliv na účinnost raltegraviru není znám. Pokud však bude současné podávání s rifampicinem nutné, může se zvážit zdvojnásobení dávky přípravku ISENTRESS (viz bod 4.5).

Byly hlášeny myopatie a rhabdomyolýza. Podávejte s opatrností pacientům, kteří již v minulosti prodělali myopatii nebo rhabdomyolýzu nebo mají jakékoli predispozice včetně užívání jiných léčivých přípravků spojovaných s těmito stavy (viz bod 4.8).

Těžké kožní a hypersenzitivní reakce

Těžké, potenciálně život ohrožující a fatální kožní reakce byly hlášeny u pacientů užívajících přípravek ISENTRESS, ve většině případů, současně s jinými léčivy, s nimiž jsou takové reakce spojovány. Tyto reakce zahrnují případy Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Rovněž byly hlášeny hypersenzitivní reakce, jež se vyznačovaly vyrážkou, konstitučními nálezy a někdy orgánovou dysfunkcí, včetně selhání jater. Pokud se vyvinou projevy nebo symptomy těžkých kožních reakcí (včetně, mimo jiné, těžké vyrážky doprovázené horečkou, celkovou malátností, únavou, bolestmi svalů nebo kloubů, puchýři, ústními lézemi, zánětem spojivek, otokem obličeje, hepatitidou, eosinofilií, angioedémem), přípravek ISENTRESS a další podezřelé látky ihned vysad'te. Je nutno sledovat klinický stav, včetně jaterních aminotransferáz, a zahájit příslušnou léčbu. Prodlení při vysazování přípravku ISENTRESS nebo jiných podezřelých látek po nástupu těžké vyrážky může vést k život ohrožující reakci.

U již dříve léčených pacientů, kterým byl podáván přípravek ISENTRESS spolu s darunavirem, se častěji vyskytla vyrážka ve srovnání s pacienty léčenými přípravkem ISENTRESS bez darunaviru nebo léčených s darunavirem bez přípravku ISENTRESS (viz bod 4.8).

Přípravek ISENTRESS obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nesmějí tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie *in vitro* ukazují, že raltegravir není substrátem enzymů cytochromu P450 (CYP), neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A, neindukuje CYP3A4 a neinhibuje transport zprostředkovaný P-glykoproteinem. Na základě těchto údajů se neočekává, že by přípravek ISENTRESS měl vliv na farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty těchto enzymů nebo P-glykoproteinu.

Na základě studií *in vitro* a *in vivo* je raltegravir eliminován zejména glukuronidací zprostředkovanou UGT1A1.

I když studie *in vitro* ukazují, že raltegravir není inhibítozem UDP glukuronosyltransferáz (UGTs) 1A1 a 2B7, jedna klinická studie naznačila, že určitá míra inhibice UGT1A1 se *in vivo* může objevit, a to na základě účinků pozorovaných u glukuronidace bilirubinu. Je však pravděpodobné, že rozsah tohoto účinku nepovede ke klinicky významným lékovým interakcím.

Ve farmakokinetice raltegraviru byla pozorována značná inter- a intraindividuální variabilita. Následující data o lékových interakcích jsou založena na hodnotách geometrických průměrů, vliv na jednotlivého pacienta nemůže být přesně určen.

Účinek raltegraviru na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Ve studiích interakcí neměl raltegravir klinicky významný účinek na farmakokinetiku etravirinu, maraviroku, tenofoviru, hormonálních kontraceptiv, methadonu nebo midazolamu.

Účinek jiných látek na farmakokinetiku raltegraviru

Jestliže je raltegravir metabolizován primárně pomocí UGT1A1, je třeba opatrnosti, pokud se přípravek ISENTRESS podává současně se silnými induktory UGT1A1 (např. rifampicinem). Rifampicin snižuje plazmatické hladiny raltegraviru; vliv na účinnost raltegraviru není znám. Pokud však bude současné podávání s rifampicinem nutné, může se zvážit zdvojnásobení dávky přípravku ISENTRESS (viz bod 4.4). Vliv jiných silných induktorů enzymů metabolizujících léčiva, jako je fenytoin a fenobarbital, na UGT1A1 není znám. Méně účinné induktory (např. efavirenz, nevirapin, etravirinu, rifabutin, glukokortikoidy, třezalka tečovaná, pioglitazon) se s doporučenou dávkou přípravku ISENTRESS používat mohou.

Současné podávání přípravku ISENTRESS s léčivými přípravky známými jako silné inhibitory UGT1A1 (např. atazanavir) mohou zvyšovat plazmatické hladiny raltegraviru. Méně potentní inhibitory UGT1A1 (např. indinavir, sachinavir) mohou plazmatické hladiny raltegraviru zvyšovat také, nicméně v porovnání s atazanavirem menší měrou. Kromě toho může plazmatické hladiny raltegraviru zvyšovat tenofovir, mechanismus tohoto účinku však není znám (viz Tabulka 1). Z klinických hodnocení vyplývá, že velká část pacientů v optimalizovaných základních režimech užívala atazanavir a/nebo tenofovir, což jsou látky, které mají za následek zvýšení plazmatických hladin raltegraviru. Bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů, kteří užívali atazanavir a/nebo tenofovir byl celkově podobný bezpečnostnímu profilu pacientů, kteří tato léčiva neužívali. Žádná úprava dávky proto není nutná.

Současné podávání přípravku ISENTRESS s omeprazolem zvýšilo u zdravých jedinců plazmatické hladiny raltegraviru. Protože vliv zvýšení žaludečního pH na vstřebávání raltegraviru u pacientů infikovaných HIV není jasný, užívá se přípravek ISENTRESS s léčivými přípravky, které zvyšují žaludeční pH (např. inhibitory protonové pumpy, antagonisté H₂), pouze pokud je to nevyhnutné.

Tabulka 1
Údaje o farmakokinetických interakcích

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení týkající se současného podávání
ANTIRETROVIROTIKA		
<i>Inhibitory proteázy (PI)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C _{12hod} ↑ 77 % raltegravir C _{max} ↑ 24 % (inhibice UGT1A1)	Úprava dávky přípravku ISENTRESS není potřebná.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C _{12hod} ↓ 55 % raltegravir C _{max} ↓ 18 % (indukce UGT1A1)	Úprava dávky přípravku ISENTRESS není potřebná.
<i>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg jednou denně)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C _{12hod} ↓ 21 % raltegravir C _{max} ↓ 36 % (indukce UGT1A1)	Úprava dávky přípravku ISENTRESS není potřebná.
etravirin (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C _{12hod} ↓ 34 % raltegravir C _{max} ↓ 11 % (indukce UGT1A1) etravirin AUC ↑ 10 % etravirin C _{12hod} ↑ 17 % etravirin C _{max} ↑ 4 %	Úprava dávky přípravku ISENTRESS ani etravirinu není potřebná.
<i>Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy</i>		
tenofovir (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↑ 49 % raltegravir C _{12hod} ↑ 3 % raltegravir C _{max} ↑ 64 % (mechanismus interakce není znám) tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C _{12hod} ↓ 13 % tenofovir C _{max} ↓ 23 %	Úprava dávky přípravku ISENTRESS nebo tenofovir disoproxil-fumarátu není potřebná.
<i>Inhibitory CCR5</i>		

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení týkající se současného podávání
maravirok (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C _{12hod} ↓ 28 % raltegravir C _{max} ↓ 33% (mechanismus interakce není znám) maravirok AUC ↓ 14 % maravirok C _{12hod} ↓ 10 % maravirok C _{max} ↓ 21 %	Úprava dávky přípravku ISENTRESS ani maraviroku není potřebná.
ANTIMIKROBIÁLNÍ LÉČIVA		
<i>Antimykobakteriální látka</i>		
rifampicin (raltegravir 400 mg jednou denně)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C _{12hod} ↓ 61 % raltegravir C _{max} ↓ 38 % (indukce UGT1A1)	Rifampicin snižuje plazmatické hladiny přípravku ISENTRESS. Pokud však bude současné podávání s rifampicinem nezbytné, může se zvážit zdvojnásobení dávky přípravku ISENTRESS (viz bod 4.4).
SEDATIVA		
midazolam (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C _{max} ↑ 3 %	Úprava dávky přípravku ISENTRESS nebo midazolamu není potřebná. Tyto výsledky ukazují, že raltegravir není ani induktorem, ani inhibitorem CYP3A4, přičemž se tedy nepředpokládá, že by raltegravir ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A4.
ANTIULCERÓZNÍ LÉČIVA		
omeprazol (raltegravir 400 mg jednou denně)	raltegravir AUC ↑ 212% raltegravir C _{12 hod} ↑ 46% raltegravir C _{max} ↑ 315%	Současné užívání inhibitorů protonové pumpy nebo jiných antiulcerózních léčivých přípravků může zvýšit plazmatické hladiny raltegraviru. Přípravek ISENTRESS se ne užívá s léčivými přípravky, které zvyšují žaludeční pH, pokud to není nezbytné.
HORMONÁLNÍ KONTRACEPTIVA		
ethinylestradiol norelgestromin (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	ethinylestradiol AUC ↓ 2 % ethinylestradiol C _{max} ↑ 1 % norelgestromin AUC ↑ 14 % norelgestromin C _{max} ↑ 29 %	Úprava dávky přípravku ISENTRESS ani hormonálních kontraceptiv (založených na estrogeneru a/nebo gestagenu) není potřebná.

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení týkající se současného podávání
OPIOIDNÍ ANALGETIKA		
methadon (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	methadon AUC ↔ methadon C _{max} ↔	Úprava dávky přípravku ISENTRESS ani methadonu není potřebná.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici odpovídající údaje o používání raltegraviru u těhotných žen. Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko u člověka není známo. Přípravek ISENTRESS se během těhotenství nesmí užívat.

Antiretrovirový registr těhotných

K monitorování účinků na matku/plod u pacientek, u kterých došlo k neúmyslnému podání přípravku ISENTRESS během těhotenství, byl vytvořen Antiretrovirový registr těhotných. Lékaři jsou vyzýváni, aby pacientky do tohoto registru hlásily.

Kojení

Není známo, zda se raltegravir vylučuje do mateřského mléka. Vylučuje se však do mléka kojících potkaních samic. U potkanů byly při mateřské dávce 600 mg/kg/den průměrné hodnoty koncentrací léčivé látky v mléce přibližně 3krát vyšší než v plazmě matky. Kojení se během užívání přípravku ISENTRESS nedoporučuje. Navíc se doporučuje, aby matky infikované HIV své děti nekojily, protože hrozí riziko postnatálního přenosu HIV.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky přípravku ISENTRESS na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. U některých pacientů však byla během léčby režimy zahrnujícími podávání přípravku ISENTRESS hlášena závrať, což u některých z nich může mít vliv na jejich schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnostní profil přípravku ISENTRESS byl vyhodnocen ze souhrnných bezpečnostních údajů získaných ze dvou klinických hodnocení fáze III u pacientů s předchozí zkušeností s léčbou a z jednoho klinického hodnocení fáze III u pacientů bez předchozích zkušeností s léčbou. Hodnocení jsou popsána dále.

Hodnocení bezpečnosti přípravku ISENTRESS u pacientů se zkušeností s léčbou je založeno na souhrnných údajích ze dvou klinických hodnocení. V těchto studiích byla podávána doporučená dávka přípravku ISENTRESS 400 mg dvakrát denně v kombinaci s optimalizovanou základní terapií (optimized background therapy, OBT) u 462 pacientů, ve srovnání s 237 pacienty užívajícími placebo v kombinaci s OBT. Během dvojité zaslepené terapie se celkem sledovalo 708 paciento-roků ve skupině užívající ISENTRESS 400 mg dvakrát denně a 244 paciento-roků v placebové skupině.

U pacientů bez zkušeností s léčbou byla v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované studii, u 281 pacientů použita doporučená dávka 400 mg dvakrát denně v kombinaci s fixní dávkou emtricitabinu 200 mg (+) tenofovir 245 mg, v porovnání s 282 pacienty užívajícími efavirenz (EFV) 600 mg (před ulehnutím) v kombinaci s emtricitabinem (+) tenofovirem. V průběhu dvojitě zaslepené léčby se celkem sledovalo 480 paciento-roků ve skupině léčené přípravkem ISENTRESS 400 mg dvakrát denně a 463 paciento-roků ve skupině léčené efavirenzem 600 mg večer před spaním.

V souhrnné analýze již léčených pacientů byla míra vysazení léčby v důsledku nežádoucích účinků 3,9 % u pacientů léčených přípravkem ISENTRESS + OBT a 4,6 % u pacientů léčených placebem + OBT. Míry vysazení léčby u dosud neléčených pacientů v důsledku nežádoucích účinků byly 3,6 % u pacientů léčených přípravkem ISENTRESS + emtricitabin (+) tenofovir a 6,7 % u pacientů léčených kombinací efavirenz + emtricitabin (+) tenofovir.

Nežádoucí účinky, které zkoušející považovali za související s přípravkem ISENTRESS (samotným nebo v kombinaci s jinými ART), jsou uvedeny dále podle třídy orgánových systémů. Všechny třídy, kde se vyskytuje alespoň jeden závažný nežádoucí účinek, jsou označeny křížkem (†). Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení na trh jsou uvedeny kurzívou. Četnosti jsou definovány jako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky přípravku ISENTRESS (samotného nebo v kombinaci s jinými ART)
Infekce a infestace	méně časté	genitální herpes [†] , follikulitis, gastroenteritida, herpes simplex, herpetické virové infekce, herpes zoster, chřipka, molluscum contagiosum, nasofaryngitida, infekce horních dýchacích cest
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	méně časté	kožní papilom
Poruchy krve a lymfatického systému	méně časté	anémie [†] , anémie z nedostatku železa, bolesti uzlin, lymfadenopatie, neutropenie
	méně časté	<i>trombocytopenie^{**}</i>
Poruchy imunitního systému	méně časté	syndrom rekonstituce imunity [†] , přecitlivělost na lék, hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	méně časté	anorexie, kachexie, snížená chuť k jídlu, diabetes mellitus, dyslipidémie, hypercholesterolémie, hyperglykémie, hyperlipidémie, hyperfagie, zvýšená chuť k jídlu, polydipsie
Psychiatrické poruchy	časté	abnormální sny, insomnie
	méně časté	duševní porucha [†] , pokus o sebevraždu [†] , úzkost, stavy zmatenosti, depresivní nálada, deprese, velká deprese, středně závažná insomnie, poruchy nálady, noční můry, záchvat panicky, poruchy spánku
	méně časté	<i>sebevražedné představy^{**}, sebevražedné chování (zejména u pacientů s psychiatrickým onemocněním v anamnéze)^{**}</i>

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky přípravku ISENTRESS (samotného nebo v kombinaci s jinými ART)
Poruchy nervového systému	časté	závrať, bolest hlavy
	méně časté	amnésie, syndrom karpálního tunelu, kognitivní poruchy, poruchy pozornosti, posturální závrať, dysgeuzie, hypersomnie, hypoestézie, letargie, poruchy paměti, migréna, periferní neuropatie, parestézie, somnolence, tenzní typ bolesti hlavy, tremor
Poruchy oka	méně časté	zhoršené vidění
Poruchy ucha a labyrintu	časté	vertigo
	méně časté	tinnitus
Srdeční poruchy	méně časté	palpitace, sinusová bradykardie, ventrikulární extrasystoly
Cévní poruchy	méně časté	návaly horka, hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	méně časté	dysfonie, epistaxe, nazální překrvení
Gastrointestinální poruchy	časté	břišní dystenze, bolest břicha, průjem, flatulence, nauzea, zvracení
	méně časté	gastritida [†] , břišní dyskomfort, bolest horní poloviny břicha, napětí břicha, anorektální dyskomfort, zácpa, sucho v ústech, dyspepsie, dyskomfort v epigastriu, erozivní duodenitida, říhání, gastroezofageální refluxní nemoc, gingivitida, glossitida, odynofagie, akutní pankreatitida, peptický vřed, rektální krvácení
Poruchy jater a žlučových cest	méně časté	hepatitida [†] , steatóza jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	vyrážka [‡]
	méně časté	akné, alopecie, dermatitis acneiforme, suchá kůže, erytém, pohubnutí v obličeji, hyperhidróza, získaná lipodystrofie, lipoatrofie, získaná lipodystrofie, lipohypertrofie, noční pocení, prurigo, pruritus, generalizovaný pruritus, makulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, svědivá vyrážka, kožní léze, kopřivka, xeroderma
	méně časté	<i>Stevens Johnsonův syndrom^{††}, léková vyrážka s eosinofilií a systémovými symptomy (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms – DRESS))^{††}</i>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	méně časté	artralgie, artritida, bolesti v zádech, bolesti v boku, muskuloskeletální bolest, myalgie, bolesti šije, osteopenie, bolesti v končetinách, tendinitida
	méně časté	<i>rhabdomyolýza^{††}</i>
Poruchy ledvin a močových cest	méně časté	renální selhání [†] , nefritida, nefrolitiáza, nokturie, renální cysta, porucha funkce ledvin, tubulointersticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	méně časté	erektální dysfunkce, gynekomastie, příznaky menopauzy

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky přípravku ISENTRESS (samotného nebo v kombinaci s jinými ART)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	asténie, únava, pyrexie
	méně časté	hrudní dyskomfort, třesavka, edém obličeje, přibývání tukové tkáně, nervozita, pocit nevolnosti, periferní edém, bolesti
Vyšetření	časté	zvýšení alaninaminotransferázy, atypické lymfocyty, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení triglyceridů v krvi, zvýšení lipázy
	méně časté	snížení absolutního počtu neutrofilů, zvýšení alkalické fosfatázy, pokles albuminu v krvi, zvýšení amylázy v krvi, zvýšení bilirubinu v krvi, zvýšení cholesterolu v krvi, zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení glukózy v krvi, zvýšení močovinového dusíku v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy, zvýšení glukózy v krvi nalačno, přítomnost glukózy v moči, zvýšení HDL, snížení LDL, zvýšení LDL, pokles počtu krevních destiček, pozitivní test na červené krvinky v moči, přírůstek v obvodu pasu, přírůstek na váze, pokles počtu bílých krvinek
Poranění, otravy a procedurální komplikace	méně časté	náhodné předávkování †
<p>† zahrnuje alespoň jednu závažnou nežádoucí reakci</p> <p>‡ V klinických hodnoceních u již léčených pacientů byla vyrážka, bez ohledu na příčinnou souvislost, pozorována častěji u režimů zahrnujících přípravky ISENTRESS + darunavir v porovnání s režimy zahrnujícími přípravky ISENTRESS bez darunaviru nebo darunavir bez přípravku ISENTRESS. Vyrážka související s léčivem se však vyskytovala s podobnou četností. Četnosti výskytu vyrážky upravené dle expozice (všechny příčiny) byly 10,9, 4,2, respektive 3,8 na 100 paciento-roků; a u vyrážky související s léčivem byly 2,4, 1,1, respektive 2,3 na 100 paciento-roků. Tyto vyrážky byly mírné až středně závažné a nevedly k vysazení léčby (viz bod 4.4).</p> <p>‡‡ Tento nežádoucí účinek byl zjištěn v peregistračním sledování, ale nebyl hlášen jako související s léčivem v randomizovaných, kontrolovaných klinických hodnoceních fáze III (Protokoly 018, 019 a 021). Kategorie četnosti "méně časté" byla definována podle pokynu k vytváření souhrnů údajů o přípravku (rev. 2, září 2009) na základě odhadované horní hranice 95% intervalu spolehlivosti pro 0 příhod při daném počtu subjektů hodnocení léčených přípravkem ISENTRESS v klinickém programu fáze III (n=743).</p>		

U pacientů již dříve léčených i u pacientů neléčených, kterým byl podáván přípravek ISENTRESS spolu s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky, byly hlášeny zhoubné nádory. Jednalo se o výskyt a typy specifických nádorů, které se očekávají v populaci s vysokou imunodeficiencí. Riziko vzniku rakoviny v těchto studiích bylo ve skupinách léčených přípravkem ISENTRESS a ve skupinách léčených komparátory podobné.

Laboratorní abnormality kreatinkinázy stupně 2–4 byly pozorovány u jedinců léčených přípravkem ISENTRESS. Byla hlášena myopatie a rhabdomyolýza. U pacientů, kteří mají myopatii nebo rhabdomyolýzu v anamnéze nebo mají predispoziční faktory, včetně užívání jiných léčivých přípravků spojovaných s těmito stavy, je třeba při užívání opatrnosti (viz bod 4.4).

Případy osteonekrózy byly hlášeny především u pacientů s rizikovými faktory, s pokročilým HIV onemocněním a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Četnost výskytu není známa (viz bod 4.4).

Pacienti s koinfekcí virem hepatitidy B a/nebo virem hepatitidy C

Ve studiích fáze III bylo povoleno zařazení pacientů s chronickou (ale nikoli akutní) aktivní koinfekcí hepatitidou B a/nebo hepatitidou C, a to pacientů již léčených (N = 114/699 neboli 16 %; HBV = 6 %, HCV = 9 %, HBV + HCV = 1 %) i dosud neléčených (N = 34/563 neboli 6 %; HBV = 4 %, HCV = 2 %, HBV + HCV = 0,2 %), za předpokladu, že výchozí testy jaterních funkcí nepřekročily 5-násobek horního limitu normálu. Celkově byl bezpečnostní profil přípravku ISENTRESS u pacientů s koinfekcí virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C podobný bezpečnostnímu profilu u pacientů bez koinfekce virem hepatitidy B a/nebo virem hepatitidy C, i když míry abnormalit AST a ALT byly v obou léčených skupinách u podskupin s koinfekcí virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C poněkud vyšší. Laboratorní abnormality stupně 2 nebo vyššího, které znamenaly zhoršení stupně AST, ALT nebo celkového bilirubinu oproti výchozí hodnotě, se objevily u 29 %, 34 %, a 13 % koinfikovaných jedinců léčených přípravkem ISENTRESS, v uvedeném pořadí, ve srovnání s 11 %, 10 % a 9 % všech ostatních jedinců léčených přípravkem ISENTRESS. U dosud neléčených pacientů se laboratorní abnormality stupně 2 nebo vyššího, které znamenaly zhoršení stupně AST, ALT nebo celkového bilirubinu oproti výchozí hodnotě, objevily u 17 %, 28 % a 17 % koinfikovaných jedinců léčených přípravkem ISENTRESS, v uvedeném pořadí, ve srovnání se 6 %, 6 % a 3 % všech ostatních jedinců léčených přípravkem ISENTRESS.

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné specifické informace o léčbě předávkování přípravkem ISENTRESS.

V případě předávkování je vhodné použít obvyklá podpůrná opatření, např. odstranit nevstřebaný materiál z gastrointestinálního traktu, využít klinický monitoring (včetně získání elektrokardiogramu), a v případě potřeby zavést podpůrnou léčbu. Je třeba vzít v úvahu, že raltegravir je pro klinické použití k dispozici ve formě draselné soli. Není známo, do jaké míry může být přípravek ISENTRESS dialyzován.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, jiná antivirotika, ATC kód: J05AX08

Mechanismus účinku

Raltegravir je inhibitor přenosu řetězce integrázou, který je aktivní proti viru lidské imunodeficiencie (HIV-1). Raltegravir inhibuje katalytickou aktivitu integrázy, což je enzym zakódovaný v HIV, který je potřebný k replikaci viru. Inhibice integrázy zabraňuje kovalentní inzerci nebo integraci genomu HIV do genomu hostitelské buňky. Genomy HIV, u kterých selže integrace, nemohou řídit produkci nových infekčních virových částic, a tak inhibice integrace zabraňuje propagaci virové infekce.

Antivirová aktivita *in vitro*

Raltegravir v koncentracích 31 ± 20 nM působil 95% inhibicí (IC_{95}) replikace HIV-1 (ve srovnání s neléčenou, virem infikovanou kulturou) v lidských T-lymfoidních buněčných kulturách infikovaných H9IIIB variantou HIV-1 adaptovanou na buněčnou linii. Kromě toho raltegravir inhiboval replikaci viru v kulturách mitogenem aktivovaných lidských mononukleocytů z periferní krve infikovaných různorodými, primárně klinickými izoláty HIV-1, včetně izolátů z 5 non-B podtypů a izolátů rezistentních vůči inhibitorům reverzní transkriptázy a inhibitorům proteázy. V jednocyklovém infekčním stanovení inhiboval raltegravir při hodnotách IC_{50} v rozmezí od 5 do 12 nM infekci 23 izolátů HIV, které představovaly 5 non-B podtypů a 5 obíhajících rekombinantních forem.

Rezistence

Většina virů izolovaných od pacientů, u nichž raltegravir selhával, měla rezistenci vůči raltegraviru vysokého stupně vyplývající z výskytu dvou nebo více mutací. Většina měla mutaci signatury na aminokyselině 155 (N155 změněna na H), na aminokyselině 148 (Q148 změněna na H, K nebo R) nebo na aminokyselině 143 (Y143 změněna na H, C nebo R) spolu s jednou nebo více dalšími mutacemi integrázy (např. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Tyto mutace signatury snižují citlivost viru vůči raltegraviru a přidání dalších mutací vede k dalšímu snížení citlivosti vůči raltegraviru. Faktory, které snižovaly pravděpodobnost rozvoje rezistence, zahrnovaly nižší virovou zátěž a užívání dalších antivirových léčivých látek. Předběžné údaje ukazují, že je možné, aby se mezi raltegravirem a jinými inhibitory proteázy objevily přinejmenším některé stupně zkřížené rezistence.

Klinické zkušenosti

Důkaz účinnosti přípravku ISENTRESS je založen na analýzách údajů z dat z období 96 týdnů ze dvou probíhajících, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnocení (BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2, Protokoly 018 a 019) na dospělých pacientech infikovaných HIV-1 a již léčených antiretrovirovými léčivými přípravky, a na analýze údajů z dat z období 96 týdnů probíhajícího, randomizovaného, dvojitě zaslepeného, aktivním komparátorem kontrolovaného klinického hodnocení (STARTMRK, Protokol 021) na dospělých pacientech infikovaných HIV-1, kteří dosud nebyli léčeni antiretrovirovými léčivy.

Účinnost

Pacienti se zkušeností s léčbou

Studie BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 (probíhající multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie) hodnotí bezpečnost a antiretrovirovou aktivitu přípravku ISENTRESS 400 mg dvakrát denně versus placebo v kombinaci s optimalizovanou základní léčbou (OBT) u pacientů infikovaných HIV, ve věku 16 let a starších, s potvrzenou rezistencí na nejméně jeden lék v každé ze 3 tříd (NRTI, NNRTI, PI) antivirové léčby. Před randomizací zvolil zkoušející OBT na základě dosavadní léčby pacienta, stejně jako na základě výchozího testování genotypové a fenotypové virové rezistence.

Demografie pacientů (pohlaví, věk a rasa) a výchozí charakteristiky byly u skupin léčených přípravkem ISENTRESS 400 mg dvakrát denně a skupiny léčené placebem srovnatelné. Střední počet pacienty užívaných antiretrovirotik byl 12 po medián 10 let. Při OBT byl medián použitých antiretrovirových látek (ART) 4.

Výsledky analýz po 48 a 96 týdnech

Trvalé výsledky (48. a 96. týden) u pacientů léčených doporučenou dávkou přípravku ISENTRESS 400 mg dvakrát denně ze sloučených studií BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 jsou uvedeny v Tabulce 2.

Tabulka 2
Výsledky účinnosti ve 48. a 96. týdnu

Sloučené studie BENCHMRK 1 a 2	48 týdnů		96 týdnů	
	ISENTRESS 400 mg dvakrát denně + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	ISENTRESS 400 mg dvakrát denně + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Procento HIV-RNA < 400 kopií/ml (95% interval spolehlivosti)				
Všichni pacienti [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Výchozí charakteristiky [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopií/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 a	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 buněk/mm ³				
> 200 buněk/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Skór citlivosti (GSS) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 a více	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Procento HIV-RNA < 50 kopií/ml (95% interval spolehlivosti)				
Všichni pacienti [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Výchozí charakteristiky [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopií/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-count ≤ 50 buněk/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 a	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 buněk/mm ³				
> 200 buněk/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Skór citlivosti (GSS) [§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 a více	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Střední hodnota změny počtu CD4 (95% interval spolehlivosti), buněk/mm³				
Všichni pacienti [‡]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Výchozí charakteristiky [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)

Sloučené studie BENCHMRK 1 a 2	48 týdnů		96 týdnů	
	ISENTRESS 400 mg dvakrát denně + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	ISENTRESS 400 mg dvakrát denně + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
≤ 100 000 kopií/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 a	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 buněk/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
> 200 buněk/mm ³				
Skór citlivosti (GSS) §				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 a více	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Pacienti, kteří léčbu nedokončili se počítají jako neúspěch: pacienti, kteří předčasně léčbu ukončí se poté počítají jako neúspěch. Hlásí se procento pacientů s odpovědí a odpovídajícím 95% intervalem spolehlivosti (CI).

‡ Pro analýzu pomoci prognostických faktorů byla virologická selhání převedena na procenta < 400 a 50 kopií/ml. Pro průměrnou hodnotu změny počtu CD4 bylo u virologických selhání použito převedení výchozích hodnot.

§ Skór genotypové citlivosti (Genotypic Sensitivity Score - GSS) byl definován jako celkový počet perorálních antivirotik v optimalizované základní léčbě (OBT) vůči nimž izolát viru z pacienta na základě testu genotypové rezistence vykázal genotypovou citlivost. Použití enfuvirtidu v OBT u pacientů enfuvirtidem dosud neléčených bylo počítáno jako jedno účinné léčivo v OBT. Podobně bylo použití darunaviru v OBT u pacientů darunavirem dosud neléčených počítáno jako jedno aktivní léčivo v OBT.

Raltegravir dosáhl virologických odpovědí (za použití přístupu „nedokončil = selhání“) HIV RNA < 50 kopií/ml u 61,7 % pacientů v 16. týdnu, u 62,1 % ve 48. týdnu a u 57,0 % v 96. týdnu. U některých pacientů se mezi 16. a 96. týdnem vyskytlo zvýšení počtu virů. Faktory související se selháním zahrnují vysokou výchozí virovou zátěž a OBT, která nezahrnovala alespoň jednu silně účinnou léčivou látku.

Převedení na raltegravir

Studie SWITCHMRK 1 a 2 (Protokoly 032 a 033) hodnotily pacienty infikované HIV, kterým byla podávána supresivní (screening HIV RNA < 50 kopií/ml; stabilní režim > 3 měsíce) léčba lopinavirem 200 mg (+) ritonavirem 50 mg 2 tablety dvakrát denně plus alespoň 2 nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, a kteří byli randomizováni v poměru 1:1 do pokračovací léčby lopinavirem (+) ritonavirem, 2 tablety dvakrát denně (n = 174 u studie SWITCHMRK 1 a n = 178 u studie SWITCHMRK 2) nebo léčby, kde byl lopinavir (+) ritonavir nahrazen raltegravirem 400 mg dvakrát denně (n = 174 u studie SWITCHMRK 1 a n = 176 u studie SWITCHMRK 2). Pacienti s virologickým selháním v anamnéze nebyli vyloučeni a počet předchozích antiretrovirových terapií nebyl omezen.

Tyto studie byly ukončeny po primární analýze účinnosti ve 24. týdnu, protože nebyla prokázána non-inferiorita raltegraviru v porovnání s kombinací lopinavir (+) ritonavir. V obou studiích byla ve 24. týdnu suprese HIV RNA na méně než 50 kopií/ml udržena u 84,4 % pacientů ve skupině léčené raltegravirem v porovnání s 90,6 % pacientů ve skupině léčené kombinací lopinavir (+) ritonavir, (pacienti, kteří léčbu nedokončili byli považováni za pacienty, u nichž léčba selhala). Ohledně potřeby podávat raltegravir s dalšími dvěma aktivními látkami viz bod 4.4.

Pacienti bez předchozí zkušenosti s léčbou (dosud neléčení pacienti)

Studie STARTMRK (probíhající multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivním komparátorem kontrolovaná studie) hodnotí bezpečnost a antiretrovirovou aktivitu přípravku ISENTRESS 400 mg dvakrát denně oproti skupině pacientů léčené efavirenzem 600 mg večer před spaním, v kombinaci s emtricitabinem (+) tenofovirem, při léčbě dosud neléčených pacientů infikovaných HIV s HIV RNA > 5 000 kopií/ml. Randomizace byla stratifikována screeningem hladiny HIV RNA ($\leq 50\ 000$ kopií/ml; a > 50 000 kopií/ml) a infekcí hepatitidou B nebo C (pozitivní nebo negativní).

Demografie pacientů (pohlaví, věk a rasa) a výchozí charakteristiky byly u skupiny léčené přípravkem ISENTRESS 400 mg dvakrát denně a skupinou léčenou efavirenzem 600 mg večer před spaním srovnatelné.

Výsledky analýz po 48 a 96 týdnech

S ohledem na primární kritérium hodnocení, jímž byla účinnost, byl podíl (%) pacientů, kteří v 96. týdnu dosáhli HIV RNA < 50 kopií/ml, 228/281 (81,1 %) ve skupině léčené přípravkem ISENTRESS a 222/282 (78,7 %) ve skupině léčené efavirenzem. Rozdíl mezi léčbami (ISENTRESS – efavirenz) byl 2,4 % s doprovodným 95% intervalem spolehlivosti (-4,3, 9,0), což vede k závěru, že ISENTRESS není horší než efavirenz (hodnota p pro non-inferioritu < 0,001). Trvalé výsledky (48. a 96. týden) pro pacienty na doporučené dávce přípravku ISENTRESS 400 mg dvakrát denně ze studie STARTMRK jsou uvedeny v Tabulce 3.

Tabulka 3
Výsledky účinnosti ve 48. a 96. týdnu

STARTMRK Study Parameter	48 týdnů		96 týdnů	
	ISENTRESS 400 mg dvakrát denně (N = 281)	Efavirenz 600 mg večer před spaním (N = 282)	ISENTRESS 400 mg dvakrát denně (N = 281)	Efavirenz 600 mg večer před spaním (N = 282)
Procento HIV-RNA < 50 kopií/ml (95% interval spolehlivosti)				
Všichni pacienti [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	81 (76, 86)	79 (73, 83)
Výchozí charakteristika [‡]				
HIV-RNA	91 (85, 95)	89 (83, 94)	89 (83, 94)	90 (84, 95)
> 100 000 kopií/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	91 (84, 96)	89 (82, 94)
$\leq 100\ 000$ kopií/ml				
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	80 (59, 93)	86 (68, 96)
> 50 a	89 (81, 95)	86 (77, 92)	89 (81, 95)	86 (77, 92)
≤ 200 buněk/mm ³				
> 200 buněk/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	93 (87, 96)	93 (87, 97)

STARTMRK Study Parameter	48 týdnů		96 týdnů	
	ISENTRRESS 400 mg dvakrát denně (N = 281)	Efavirenz 600 mg večer před spaním (N = 282)	ISENTRRESS 400 mg dvakrát denně (N = 281)	Efavirenz 600 mg večer před spaním (N = 282)
Podtyp viru klad B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	89 (83, 93)	90 (84, 93)
Viry jiného kladu než je klad B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	95 (85, 99)	88 (75, 96)
B				
Střední hodnota změny počtu buněk CD4 (95% interval spolehlivosti), buněk/mm³				
Všichni pacienti [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	240 (220, 259)	225 (206, 244)
Výchozí charakteristika [‡]				
HIV-RNA	196 (174, 219)	192 (169, 214)	253 (224, 282)	257 (229, 286)
> 100 000 kopií/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	223 (197, 249)	191 (168, 215)
≤ 100 000 kopií/ml	Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm ³			
	170 (122, 218)	152 (123, 180)	222 (164, 280)	223 (178, 269)
> 50 a	193 (169, 217)	175 (151, 198)	260 (229, 291)	233 (200, 266)
≤ 200 buněk/mm ³	> 200 buněk/mm ³			
	190 (168, 212)	157 (134, 181)	229 (200, 258)	219 (192, 247)
Podtyp viru klad B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	243 (220, 266)	227 (206, 248)
Viry jiného kladu než je klad B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	221 (182, 261)	220 (169, 271)
B				

[†] Pacient, který studii nedokončil je počítán jako neúspěch: pacienti, kteří účast předčasně ukončili, jsou poté započtení jako neúspěch. Je hlášeno procento pacientů s odpovědí a souvisejícím 95% intervalem spolehlivosti (CI).

[‡] Pro analýzu podle prognostických faktorů byla virologická selhání převedena na procenta < 50 a 400 kopií/ml. Pro střední hodnotu změny počtu CD4 bylo u virologických selhání použito převedení výchozích hodnot.

Poznámky: analýza je založena na všech dostupných údajích.
ISENTRRESS a efavirenz byly podávány s emtricitabinem (+) tenofovirem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Jak se ukázalo u zdravých dobrovolníků užívajících jednorázové perorální dávky raltegraviru nalačno, raltegravir se rychle absorbuje s t_{max} přibližně 3 hodiny po podání dávky. AUC a C_{max} raltegraviru se zvyšuje úměrně dávce v rozmezí dávek 100 mg až 1 600 mg. $C_{12\text{ hod}}$ raltegraviru se zvyšuje úměrně dávce v rozmezí dávek 100 mg až 800 mg a zvyšuje nepatrně méně než je úměrně dávce v rozmezí dávek 100 mg až 1 600 mg. Proporcionalita dávek nebyla u pacientů stanovena.

Při podávání dvakrát denně se farmakokinetického ustáleného stavu dosáhne rychle, během přibližně prvních 2 dnů podávání. Dochází jen k malému až nulovému zvýšení AUC a C_{max} a je prokázána mírná kumulace v $C_{12\text{ hod}}$. Absolutní biologická dostupnost raltegraviru nebyla stanovena.

Přípravek ISENTRESS může být podáván s jídlem nebo bez jídla. Raltegravir byl podáván bez ohledu na jídlo v pilotních studiích bezpečnosti a účinnosti u HIV-pozitivních pacientů. Opakované podávání raltegraviru následně po středně tučném jídle nevedlo ke klinicky významné změně AUC raltegraviru, se zvýšením o 13 % oproti podávání nalačno. Hodnota $C_{12 \text{ hod}}$ raltegraviru byla o 66 % vyšší a hodnota C_{max} byla o 5 % vyšší následně po středně tučném jídle ve srovnání s podáním nalačno. Podávání raltegraviru následně po vysoce tučném jídle zvýšilo hodnotu AUC a C_{max} až přibližně 2-násobně a hodnotu $C_{12 \text{ hod}}$ až 4,1-násobně. Podávání raltegraviru následně po nízkotučném jídle zvýšilo AUC až o 46 % a C_{max} až o 56 %; hodnota $C_{12 \text{ hod}}$ byla v podstatě nezměněna. Zdá se, že jídlo zvyšuje farmakokinetickou variabilitu oproti podávání nalačno.

Ve farmakokinetice raltegraviru byla celkově pozorována značná variabilita. Pro zjištěnou $C_{12 \text{ hod}}$ ve studiích BENCHMRK 1 a 2 byl variační koeficient (CV, coefficient of variation) pro interindividuální proměnlivost 212 % a CV pro intraindividuální proměnlivost 122 %. Příčiny variability mohou zahrnovat rozdíly v současném podávání s jídlem a současnou medikací.

Distribuce

Raltegravir se v rozsahu koncentrací od 2 do 10 μM váže na bílkoviny lidské plazmy přibližně z 83 %.

Raltegravir snadno přecházel přes placentu u potkanů, ale nepenetroval ve znatelném množství do mozku.

Metabolismus a vylučování

Zdánlivý terminální poločas raltegraviru je přibližně 9 hodin, s kratší α -fází poločasu (~1 hodina), která je odpovědná za větší část AUC. Po perorálním podání radioaktivně značeného raltegraviru se přibližně 51 % dávky vyloučilo stolicí a 32 % močí. Ve stolici byl přítomen pouze raltegravir, který je zřejmě derivován z hydrolyzy glukuronidu raltegraviru vylučovaného žlučí, jak bylo pozorováno u druhů použitých v neklinických studiích. V moči byly zjištěny dvě složky, jmenovitě raltegravir a glukuronid raltegraviru, a odpovídající přibližně 9 %, resp. 23 % dávky. Většina cirkulujícího množství byl raltegravir, který představoval přibližně 70 % celkové radioaktivity; zbývající radioaktivita v plazmě představovala glukuronid raltegraviru. Studie s chemickými inhibitory selektivními vůči izoformám a s UDP-glukuronosyltransferázami (UGT) exprimovanými z cDNA ukazují, že UGT1A1 je hlavním enzymem odpovědným za tvorbu glukuronidu raltegraviru. Údaje tedy ukazují, že hlavním mechanismem vylučování raltegraviru u člověka je glukuronidace zprostředkovaná UGT1A1.

Polymorfismus UGT1A1

Při srovnání 30 jedinců s genotypem *28/*28 s 27 jedinci s genotypem divokého typu byl geometrický průměr (90% interval spolehlivosti CI) AUC 1,41 (0,96–2,09) a geometrický průměr $C_{12 \text{ hod}}$ 1,91 (1,43–2,55). U jedinců se sníženou aktivitou UGT1A1, která je důsledkem genetického polymorfismu, se nepovažuje za nutné upravit dávku.

Zvláštní populace

Děti

Farmakokinetika raltegraviru u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

Starší pacienti

Ve studovaném věkovém rozpětí (19 až 71 let, přičemž jen několik (8) subjektů hodnocení bylo starších než 65 let) nebyl zjištěn žádný klinicky významný vliv věku na farmakokinetiku raltegraviru.

Pohlaví, rasa a BMI

Nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice v závislosti na pohlaví, rase nebo indexu tělesné hmotnosti (BMI).

Porucha funkce ledvin

Renální vylučování nezměněného léčivého přípravku je méně důležitou cestou eliminace. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly mezi pacienty se závažnou renální nedostatečností a zdravými jedinci (viz bod 4.2). Protože není znám rozsah, v jakém může být přípravek ISENTRESS dialyzován, je třeba se vyhnout jeho podávání před dialýzou.

Porucha funkce jater

Raltegravir je eliminován především glukuronidací v játrech. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly mezi pacienty se středně závažnou jaterní nedostatečností a zdravými jedinci. Vliv závažné jaterní nedostatečnosti na farmakokinetiku raltegraviru nebyl studován (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické toxikologické studie, včetně konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity při opakovaném podání, genotoxicity a vývojové toxicity, byly provedeny na myších, potkanech a králících. Účinky v úrovni expozice, která dostatečně převyšuje úroveň klinické expozice, neukazují žádné zvláštní riziko pro člověka.

Mutagenita

V testech mikrobiální mutagenese *in vitro* (Amesův test), v alkalických elučních testech k detekci rozštěpení DNA *in vitro* a ve studiích chromozomální aberace *in vivo* nebyly pozorovány žádné důkazy mutagenity nebo genotoxicity.

Kancerogenita

Studie kancerogenity raltegraviru na myších neprokázala žádný kancerogenní potenciál. Při nejvyšších dávkách, 400 mg/kg/den u samic a 250 mg/kg/den u samců, byla systémová expozice podobná systémové expozici při klinické dávce 400 mg dvakrát denně. U potkanů byly při dávkách 300 a 600 mg/kg/den u samic a 300 mg/kg/den u samců zjištěny tumory (karcinom skvamózních buněk) nosu/nosohltanu. Tyto neoplazie mohou být důsledkem lokální depozice a/nebo aspirace léčiva na sliznici nosu/nosohltanu při podávání perorální sondou a následného chronického podráždění a zánětu; je pravděpodobné, že mají s ohledem na zamýšlené klinické použití omezenou relevanci. Při dávce bez pozorovatelných nežádoucích účinků (NOAEL – No Observable Adverse Effect Level) byla systémová expozice podobná systémové expozici při klinické dávce 400 mg dvakrát denně. Standardní studie genotoxicity hodnotící mutagenitu a klastogenitu byly negativní.

Vývojová toxicita

Raltegravir nebyl ve studiích vývojové toxicity provedených na potkanech a králících teratogenní. Mírné zvýšení výskytu nadpočetných žeber bylo pozorováno u mláďat potkaních samic vystavených expozici raltegraviru v přibližně 4,4-násobku lidské expozice při dávce 400 mg dvakrát denně na základě $AUC_{0-24 \text{ hod}}$. Při 3,4-násobku lidské expozice při dávce 400 mg dvakrát denně na základě $AUC_{0-24 \text{ hod}}$ nebyly pozorovány žádné účinky na vývoj (viz bod 4.6). U králíků nebyla podobná zjištění zaznamenána.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

- mikrokrytalická celuloza
- monohydrát laktosy
- bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý
- hypromelosa 2208
- poloxamer 407
- natrium-stearyl-fumarát
- magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

- polyvinylalkohol
- oxid titaničitý (E 171)
- polyethylenglykol 3350
- mastek
- červený oxid železitý (E 172)
- černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvička z vysokodenzitního polyethylénu (HDPE) s polypropylenovým uzávěrem s dětskou pojistkou.

K dispozici jsou dvě velikosti balení: 1 lahvička s 60 tabletami a velké balení (multipack) obsahující 3 lahvičky po 60 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20/12/2007
Datum prodloužení: 20/12/2008

10. DATUM REVIZE TEXTU: 21/11/2011

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.