

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ISENTRESS 400 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Raltegravir 400 mg (434,4 mg raltegravir potasyum olarak).

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilir): 26,06 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Pembe, oval tablet, bir yüzünde "227" yazılı.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ISENTRESS 6 yaşından itibaren çocuk, adolesan ve yetişkin hastalarda insan immün yetmezlik virüsü (HIV-1) enfeksiyonunun tedavisi için diğer antiretroviral tıbbi ürünlerle kombine olarak endikedir (bkz. bölüm 4.2, 4.4, 5.1 ve 5.2).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi HIV enfeksiyonu tedavisi konusunda deneyimli hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji:

ISENTRESS diğer aktif antiretroviral tedavilerle (ART'ler) kombine kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

Yetişkinler:

Önerilen doz günde iki kez 400 mg (bir tablet)'tir.

Çocuklar ve adolesanlar:

En az 25 kg ise, önerilen doz günde iki kez 400 mg (bir tablet)'tir.

ISENTRESS 400 mg film kaplı tabletler, tableti yutamayan ya da 25 kg altı çocuklarda kullanılmamalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Oral yolla uygulanır.

ISENTRESS 400 mg film kaplı tabletler yiyecekle veya yiyeceksiz alınabilir.

Tabletler, farmakokinetik profilindeki bilinen değişikliklerden dolayı çiğnenmemeli, ezilmemeli veya kırılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekmez (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Hafif-orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekmez. Altta yatan şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda ISENTRESS'in güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu nedenle ISENTRESS şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon

Raltegravir 400 mg film kaplı tabletlerin 6 yaşın altındaki hastalarda güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2).

Geriyatrik popülasyon

ISENTRESS'in yaşlılarda kullanımı ile ilgili bilgi sınırlıdır (bkz. bölüm 5.2). Bu nedenle ISENTRESS bu popülasyonda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etken maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir (bkz. bölüm 6.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

Hastalara mevcut antiretroviral tedavinin HIV'i tamamen iyileştirmediği ve HIV'in başka kişilere kan yoluyla bulaşmasını önlediğinin kanıtlanmadığı söylenmelidir. Antiretroviral tedaviyle etkili viral supresyonun cinsel yolla bulaşma riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmışsa da, küçük bir risk dışlanamaz. Bulaşmayı önlemeye yönelik tedbirler ulusal kılavuzlara uygun şekilde alınmalıdır.

Raltegravir dirence karşı görece düşük bir genetik bariyere sahiptir. Bu nedenle, mümkün olduğunda, virolojik başarısızlık potansiyelini ve direnç gelişimini en aza indirmek için raltegravir başka iki aktif ART ile birlikte uygulanmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Tedavi deneyimsiz hastalarda, raltegravir kullanımına ilişkin klinik çalışma verileri iki nükleotid revers transkriptaz inhibitörüyle (NRTİ) (emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumarat) kombine kullanımla sınırlıdır.

Depresyon

İntihar fikirleri ve davranışları dahil olmak üzere depresyon, özellikle daha önceden depresyon veya psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan hastalarda bildirilmiştir. Geçmişte depresyon veya psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer bozukluğu

Altta yatan şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda raltegravirin güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu nedenle raltegravir şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Kronik hepatit dahil olmak üzere, önceden karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kombine antiretroviral tedavi sırasında karaciğer fonksiyon anormalliklerinin sıklığı daha yüksektir ve bu hastalar standart uygulama doğrultusunda takip edilmelidir. Bu tip hastalarda karaciğer hastalığında kötüleşme bulguları saptanırsa, tedaviye ara verilmesi veya tedavinin tamamen kesilmesi düşünülmelidir.

Kronik hepatit B veya C enfeksiyonu olan ve kombine antiretroviral tedavi alan hastalar şiddetli ve potansiyel olarak ölümcül istenmeyen karaciğer olayları açısından yüksek risk taşırlar.

Osteonekroz

Osteonekroz etiyolojisinin birden çok faktörle ilişkili olduğu düşünülse de (kortikosteroid kullanımı, alkol alımı, şiddetli immünsüpresyon, daha yüksek vücut kütle indeksi), özellikle ilerlemiş HIV hastalığı olan ve/veya uzun süre kombine antiretroviral tedavi alan hastalarda osteonekroz olguları bildirilmiştir. Hastalara eklemlerinde ağrı ve acı, eklem tutukluğu veya hareket güçlüğü yaşadıklarında doktora başvurmaları tavsiye edilmelidir.

İmmün reaktivasyon sendromu

Kombine antiretroviral tedaviye (KART) başlandığı sırada ciddi immün yetmezliği olan HIV enfeksiyonlu hastalarda asemptomatik veya daha önceden yerleşmiş fırsatçı patojenlere karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir ve ciddi klinik sonuçlara veya semptomlarda kötüleşmeye neden olabilir. Tipik olarak bu tip reaksiyonlar KART'a başladıktan sonraki ilk haftalarda veya aylarda gözlenmiştir. Bununla ilgili örnekler sitomegalovirüse bağlı retinit, jeneralize ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jiroveci* (önceki adı *Pneumocystis carinii*) kaynaklı pnömonidir. Herhangi bir enflamatuvar semptom değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedavi uygulanmalıdır.

İmmün reaktivasyon durumunda otoimmün bozuklukların (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) da ortaya çıktığı bildirilmiştir; ancak bildirilen başlangıca kadar geçen süre daha değişkendir ve bu olaylar tedaviye başladıktan birkaç ay sonra görülebilir.

Antasitler

Raltegravir'in alüminyum ve magnezyum antasitleriyle eş zamanlı uygulanması raltegravirin plazma düzeylerinde azalmayla sonuçlanmıştır. Raltegravir'in alüminyum ve/veya magnezyum antasitleriyle eş zamanlı uygulanması tavsiye edilmez (bkz. bölüm 4.5).

Rifampisin

Raltegravir'i üridin difosfat glukuronoziltransferaz (UGT) 1A1'in güçlü indükleyicileriyle (örn., rifampisin) birlikte uygularken dikkatli olunmalıdır. Rifampisin raltegravirin plazma düzeylerini azaltır; bunun raltegravirin etkinliğine etkisi bilinmemektedir. Ancak, rifampisinle birlikte uygulama kaçınılmazsa, raltegravir dozunun yetişkinlerde iki kat artırılması düşünülebilir. 18 yaşın altındaki hastalarda raltegravir ile rifampisinin birlikte uygulanmasına rehberlik edecek hiçbir veri yoktur (bkz. bölüm 4.5).

Miyopati ve rabdomiyoliz

Miyopati ve rabdomiyoliz bildirilmiştir. Geçmişte miyopati veya rabdomiyoliz yaşamış ya da bu durumlarla ilişkili diğer tıbbi ürünler dahil bu olaylara yatkınlığı arttıran herhangi bir problemi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Şiddetli deri ve aşırı duyarlılık reaksiyonları

Şiddetli, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden ve ölümcül deri reaksiyonları çoğunlukla bu reaksiyonlarla ilişkili diğer tıbbi ürünlerle eş zamanlı olarak raltegravir alan hastalarda bildirilmiştir. Bunlar Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz vakalarını içerir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları da bildirilmiştir ve döküntü, yapısal bulgular ve bazen de karaciğer yetmezliği dahil organ fonksiyon bozukluğuyla karakterize olmuştur. Şiddetli deri reaksiyonları veya aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ait semptom ve bulgular gelişirse (bunlar şiddetli döküntü veya ateşin eşlik ettiği döküntü, genel kırıklık, yorgunluk, kas veya eklemlerde ağrılar, içi sıvı dolu kabartılar, oral lezyonlar, konjunktivit, yüzde ödem, hepatit, eozinofili ve anjiyoödem) içerir ancak bunlarla sınırlı değildir, raltegravir ve diğer şüpheli ajanlar derhal bırakılmalıdır. Karaciğer aminotransferazları dahil klinik durum izlenmeli ve uygun tedavi başlanmalıdır. Şiddetli döküntü başladıktan sonra

raltegravir tedavisinin veya diğer şüpheli ajanların durdurulmasında gecikme yaşamı tehdit eden bir reaksiyonla sonuçlanabilir.

Döküntü

Raltegravir ve darunavir içeren rejimleri alan tedavi deneyimli hastalarda döküntü, darunavir olmaksızın raltegravir veya raltegravir olmaksızın darunavir alan hastalara kıyasla daha yaygın biçimde görülmüştür (bkz. bölüm 4.8).

Laktoz

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, total laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum

Bu tıbbi ürün her tablet başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir, yani esasen 'sodyum içermez'.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro çalışmalar göstermiştir ki, raltegravir sitokrom P450 (CYP) enzimlerinin substratı değildir, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 veya CYP3A'yı inhibe etmez, UDP- glukuronosiltransferaz (UGT'ler) 1A1 ve 2B7'yi inhibe etmez, CYP3A4'ü indüklemeyen ve P-glikoprotein aracılı transportu inhibe etmez. Bu verilere dayanarak, raltegravirin bu enzimlerin veya P-glikoproteininin substratları olan tıbbi ürünlerin farmakokinetik özelliklerini etkilemesi beklenmez.

In vivo ve *in vitro* çalışmalara göre raltegravir esas olarak UGT1A1 aracılı glukuronidasyon yoluyla metabolize edilerek atılır.

Aynı hastada ve farklı hastalar arasında raltegravirin farmakokinetik değerlerinde belirgin değişkenlik gözlenmiştir.

Raltegravirin diğer ajanların farmakokinetiği üzerine etkisi

Etkileşim çalışmalarında raltegravir; etravirin, maravirok, tenofovir disoproksil fumarat, hormonal kontraseptifler, metadon, midazolam veya boseprevirin farmakokinetikleri üzerinde klinik yönden anlamlı etki göstermemiştir.

Bazı çalışmalarda raltegravir'in darunavir ile eş zamanlı uygulanması darunavirin plazma konsantrasyonlarında hafif bir azalmaya yol açmıştır; bu etkinin mekanizması bilinmemektedir. Bununla birlikte, raltegravirin darunavirin plazma konsantrasyonları üzerindeki etkisi klinik yönden anlamlı görünmemektedir.

Diğer tıbbi ürünlerin raltegravirin farmakokinetiği üzerine etkisi

Raltegravir esas olarak UGT1A1 aracılığıyla metabolize edildiğinden, raltegravir'i UGT1A1'in güçlü indükleyicileriyle (örn., rifampisin) birlikte uygularken dikkatli olunmalıdır. Rifampisin raltegravirin plazma düzeylerini azaltır; bunun raltegravirin etkinliğine etkisi bilinmemektedir. Ancak, rifampisin ile birlikte uygulama zorunlu ise, raltegravir dozunun yetişkinlerde iki kat artırılması düşünülebilir. 18 yaşın altındaki hastalarda raltegravir ile rifampisinin birlikte uygulanmasına rehberlik edecek hiçbir veri yoktur (bkz. bölüm 4.4). İlaç metabolize eden enzimlerin diğer güçlü indükleyicilerinin (fenitoin ve fenobarbital gibi) UGT1A1 üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Daha düşük güçteki indükleyiciler (örn., efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoidler, St. John's wort (sarı kantaron bitkisi), pioglitazon) raltegravir'in önerilen dozuyla birlikte kullanılabilir.

Raltegravir'in güçlü UGT1A1 inhibitörleri (örn., atazanavir) olduğu bilinen tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması raltegravirin plazma düzeylerini yükseltebilir. Daha düşük yitilikte UGT1A1 inhibitörleri (örn. indinavir, sakonavir) de raltegravirin plazma seviyesini artırabilir, fakat bu artış atazanavir ile karşılaştırıldığında daha düşüktür. Ayrıca, tenofovir disproksil fumarat de raltegravirin plazma düzeylerini yükseltebilir ancak bu etkinin mekanizması bilinmemektedir (bkz. Tablo 1). Klinik çalışmalarda hastaların büyük bir oranı optimize edilmiş mevcut rejimlerde raltegravir plazma seviyelerinde artışa neden olan her iki ajanı atazanavir ve/veya tenofovir disproksil fumarat kullandılar. Atazanavir ve/veya tenofovir disproksil fumarat kullanan hastalarda gözlenen güvenlilik profili bu ajanları kullanmayan hastalardaki güvenlilik profiliyle genel olarak benzerdir. Dolayısıyla hiçbir doz ayarlaması gerekmez.

Raltegravir'in iki değerlikli metal katyonlar içeren antasitlerle birlikte uygulanması raltegravirin emilimini şelasyonla azaltarak raltegravirin plazma düzeylerinde azalmaya yol açabilir. Raltegravir uygulandıktan sonraki 6 saat içinde bir alüminyum ve magnezyum antasidinin alınması raltegravirin plazma düzeylerini anlamlı derecede azaltmıştır. Bu nedenle, Raltegravir'in alüminyum ve/veya magnezyum içeren antasitlerle birlikte uygulanması önerilmez. Raltegravir'in bir kalsiyum karbonat antasidiyle eş zamanlı uygulanması raltegravirin plazma düzeylerini azaltmıştır; ancak bu etkileşim klinik yönden anlamlı kabul edilmez. Dolayısıyla, raltegravir kalsiyum karbonat içeren antasitlerle birlikte uygulandığında doz ayarlaması gerekmez.

Raltegravir'in mide pH'sını yükselten diğer ajanlar (örn., omeprazol ve famotidin) ile eş zamanlı uygulanması raltegravirin emilim hızını artırabilir ve raltegravirin plazma düzeylerini yükseltebilir (bkz. Tablo 1). Faz III çalışmalarda proton pompa inhibitörleri veya H₂ antagonistleri alan hasta alt grubundaki güvenlilik profilleri bu antasitleri almayan hastalardaki güvenlilik profilleriyle benzer bulunmuştur. Dolayısıyla, proton pompa inhibitörleri veya H₂ antagonistleri kullanılırken doz ayarlaması gerekmez.

Tüm etkileşim çalışmaları yetişkinlerde yapılmıştır.

Tablo 1
Farmakokinetik Etkileşim Verisi

Tıbbi kullanımlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim (biliniyorsa mekanizma)	Birlikte uygulamaya ilişkin tavsiyeler
ANTİRETROVİRAL		
Proteaz inhibitörleri (PI)		
Atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg BID)	Raltegravir EAA ↑ %41 Raltegravir C _{12 saat} ↑ %77 Raltegravir C _{maks} ↑ %24 (UGT1A1 inhibisyonu)	Raltegravir için doz ayarlaması gerekmez.
Tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg BID)	Raltegravir EAA ↓ %24 Raltegravir C _{12 saat} ↓ %55 Raltegravir C _{maks} ↓ %18 (UGT1A1 indüksiyonu)	Raltegravir için doz ayarlaması gerekmez.
Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTİ'ler)		
Efavirenz (raltegravir 400 mg SD)	Raltegravir EAA ↓ %36 Raltegravir C _{12 saat} ↓ %21 Raltegravir C _{maks} ↓ %36 (UGT1A1 indüksiyonu)	Raltegravir için doz ayarlaması gerekmez.

Etravirin (raltegravir 400 mg BID)	Raltegravir EAA ↓ %10 Raltegravir C _{12 saat} ↓ %34 Raltegravir C _{maks} ↓ %11 (UGT1A1 indüksiyonu) Etravirin EAA ↑ %10 Etravirin C _{12 saat} ↑ %17 Etravirin C _{maks} ↑ %4	Raltegravir veya etravirin için doz ayarlaması gerekmez.
Nükleozid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri		
Tenofovir disproksil fumarat (raltegravir 400 mg BID)	Raltegravir EAA ↑ %49 Raltegravir C _{12 saat} ↑ %3 Raltegravir C _{maks} ↑ %64 (etkileşim mekanizması bilinmiyor) Tenofovir EAA ↓ %10 Tenofovir C _{12 saat} ↓ %13 Tenofovir C _{maks} ↓ %23	Raltegravir veya tenofovir disproksil fumarat için doz ayarlaması gerekmez.
CCR5 inhibitörleri		
Maravirok (raltegravir 400 mg BID)	Raltegravir EAA ↓ %37 Raltegravir C _{12 saat} ↓ %28 Raltegravir C _{maks} ↓ %33 (etki mekanizması bilinmiyor) Maravirok EAA ↓ %14 Maravirok C _{12 saat} ↓ %10 Maravirok C _{maks} ↓ %21	Raltegravir veya maravirok için doz ayarlaması gerekmez.
HCV ANTİVİRALLER		
NS3/4A proteaz inhibitörleri (PI)		
Boseprevir (raltegravir 400 mg SD)	raltegravir EAA ↑ %4 raltegravir C _{12saat} ↓ %25 raltegravir C _{maks} ↑ %11 (etki mekanizması bilinmiyor)	Raltegravir veya boseprevir için doz ayarlaması gerekmez.
ANTİMİKROBİYALLER		
Antimikobakteriyel		
Rifampisin (Raltegravir 400 mg SD)	Raltegravir EAA ↓ %40 Raltegravir C _{12 saat} ↓ %61 Raltegravir C _{maks} ↓ %38 (UGT1A1 indüksiyonu)	Rifampisin Raltegravir'in plazma düzeylerini azaltır. Rifampisin ile birlikte uygulama zorunlu ise, Raltegravir dozunun 2 kat artırılması düşünülebilir (bkz. bölüm 4.4)
SEDATİF		
Midazolam (Raltegravir 400 mg BID)	Midazolam EAA ↓ %8 Midazolam C _{maks} ↑ %3	Raltegravir veya midazolam için doz ayarlaması gerekmez.

		Bu sonuçlar raltegravirin CYP3A4'ün bir indükleyicisi veya inhibitörü olmadığını gösterir; dolayısıyla raltegravirin CYP3A4'ün substratı olan tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini etkilemesi beklenmez.
METAL KATYON ANTASİTLER		
Alüminyum ve magnezyum hidroksit antasit (raltegravir 400 mg BID)	<p>raltegravir EAA ↓ %49 raltegravir C_{12 saat} ↓ %63 raltegravir C_{maks} ↓ %44</p> <p><u>raltegravirden 2 saat önce</u> raltegravir EAA ↓ %51 raltegravir C_{12 saat} ↓ %56 raltegravir C_{maks} ↓ %51</p> <p><u>raltegravirden 2 saat sonra</u> raltegravir EAA ↓ % 30 raltegravir C_{12 saat} ↓ %57 raltegravir C_{maks} ↓ %24</p> <p><u>raltegravirden 6 saat önce</u> raltegravir EAA ↓ %13 raltegravir C_{12 saat} ↓ %50 raltegravir C_{maks} ↓ %10</p> <p><u>raltegravirden 6 saat sonra</u> raltegravir EAA ↓ %11 raltegravir C_{12 saat} ↓ %49 raltegravir C_{maks} ↓ %10</p> <p>(metal katyonların şelasyonu)</p>	Antasit içeren alüminyum ve magnezyum, raltegravir plazma seviyesini azaltır. Antasit içeren alüminyum ve/veya magnezyum ile birlikte Raltegravir alımı önerilmemektedir.
Kalsiyum karbonat antasit (raltegravir 400 mg BID)	<p>raltegravir EAA ↓ %55 raltegravir C_{12 saat} ↓ %32 raltegravir C_{maks} ↓ %52</p> <p>(metal katyonların şelasyonu)</p>	Raltegravir için doz ayarlaması gerekmez.
DİĞER METAL KATYONU		
Demir tuzları	<p>Beklenen: Raltegravir EAA ↓</p> <p>(metal katyonlarının şelasyonu)</p>	Aynı anda verilen demir tuzlarının, raltegravir plazma seviyelerini düşürmesi beklenir; raltegravir uygulamasından en az iki saat sonra demir tuzlarının alınması bu etkinin sınırlandırılmasına izin verebilir.
H2 BLOKERLER VE PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ		
Omeprazol	Raltegravir EAA ↑ %37	Raltegravir için doz ayarlaması

(Raltegravir 400 mg BID)	Raltegravir C ₁₂ saat ↑ %24 Raltegravir C _{maks} ↑ %51 (artmış çözünürlük)	gerekmez.
Famotidin (raltegravir 400 mg BID)	raltegravir EAA ↑ %44 raltegravir C ₁₂ saat ↑ %6 raltegravir C _{mks} ↑ %60 (artmış çözünürlük)	Raltegravir için doz ayarlaması gerekmez.
Hormonal kontraseptifler		
Etinil östradiol Norelgestromin (Raltegravir 400 mg BID)	Etinil östradiol EAA ↓ %2 Etinil östradiol C _{maks} ↑ %6 Norelgestromin EAA ↑ %14 Norelgestromin C _{maks} ↑ %29	Raltegravir için veya hormonal kontraseptifler (östrojen ve/veya progesteron bazlı) için doz ayarlaması gerekmemektedir.
OPIOİD ANALJEZİKLER		
Metadon (Raltegravir 400 mg BID)	Metadon EAA ↔ Metadon C _{maks} ↔	Raltegravir veya metadon için doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ISENTRESS'i alırken hamile kalmayı planlamamış çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, kontrasepsiyon ve diğer gebelik önleme metotları için doktorlarına danışmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebeliğin ilk üç aylık döneminde günde iki kez 400 mg raltegravir kullanan gebe kadınlardan elde edilen büyük miktarda veri (1.000'den fazla prospektif gebelik sonucu) herhangi bir malformatif toksisite olmadığını göstermektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

Gebeliğin ikinci ve/veya üçüncü üç aylık döneminde günde iki kez 400 mg raltegravir kullanan gebe kadınlardan elde edilen orta miktarda veri (300-1.000 arasında prospektif gebelik sonucu) artmış fetoneonatal toksisite olmadığını göstermiştir.

Eğer klinik olarak gerekliyse, gebelik sırasında günde iki kez 400 mg raltegravir kullanılabilir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Antiretroviral Gebelik Kayıt Sistemi

Hamile iken yanlışlıkla raltegravir uygulanan hastalarda anne ve fetustaki sonuçları izlemek amacıyla Antiretroviral Gebelik Kayıt Sistemi oluşturulmuştur. Hekimlerin bu kayıt sistemine kayıt olmaları tavsiye edilmektedir.

Genel bir kural olarak, gebe kadınlarda HIV enfeksiyonunun tedavisi ve buna bağı olarak yenidoğana dikey HIV bulaşma riskini azaltmak için antiretroviral ajanlar kullanmaya karar verilirken, fetus açısından güvenliği karakterize etmek amacıyla hayvan verilerinin yanı sıra hamile kadınlardaki klinik deneyim göz önüne alınmalıdır.

Laktasyon dönemi

Raltegravir/metabolitler anne sütüyle beslenen yenidoğanlar/bebekler üzerinde etkileri olabilecek derecede insan sütüne geçer. Hayvanlarda mevcut farmakodinamikler/toksikolojik veriler sütte raltegravir/metabolitlerin atılımını göstermiştir (ayrıntılar için bölüm 5.3'e bakınız).

Yeni doğanlar/bebekler için risk göz ardı edilemez.

Raltegravir emzirme sırasında kullanılmamalıdır. Genel bir kural olarak, HIV ile enfekte annelerin HIV bulaşmasını önlemek için bebeklerini emzirmemesi önerilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Dişi ve erkek sıçanlarda 600 mg/kg/gün'e (insanlarda önerilen dozdaki maruz kalımdan 3 kat daha fazla maruz kalıma yol açmıştır) kadar dozlarda fertilite üzerinde hiçbir etki görülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bazı hastalarda raltegravir içeren rejimler ile tedavi sırasında baş dönmesi bildirilmiştir. Baş dönmesi bazı hastaların araç ve makine kullanma becerilerini etkileyebilir (bkz. bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Randomize klinik çalışmalarda günde iki kez 400 mg raltegravir tedavi deneyimi olmayan (N=547) ve tedavi deneyimi olan yetişkin hastalara (N=462) 96 haftaya kadar sabit veya optimize edilmiş arka plan tedavi rejimleri ile kombinasyon halinde uygulanmıştır. 531 tedavi deneyimi olmayan yetişkin hasta, günde bir kez 1200 mg raltegraviri emtrisitabin ve tenofovir disproksil fumarat ile 96 haftaya kadar aldı (bkz. bölüm 5.1).

Tedavi sırasında en sık bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı, mide bulantısı ve karın ağrısıdır. En sık bildirilen ciddi advers reaksiyon immün rekonstitüsyon sendromu ve döküntüdür. Klinik çalışmalarda, istenmeyen reaksiyonlara bağı raltegravir tedavisini bırakma oranı %5 veya daha azdır.

Rabdomiyoliz, günde iki kez 400 mg raltegravir'in pazarlama sonrası kullanımında nadir olarak bildirilen ciddi bir advers reaksiyondur.

Advers reaksiyonların tablolanmış özeti

Araştırmacılar tarafından raltegravir ile nedensel olarak ilişkili olduğu düşünülen (tek başına veya diğer ART ile kombinasyonda) pazarlama sonrası deneyimde de ortaya çıkan istenmeyen etkiler aşağıda Sistem Organ Sınıfına göre sıralandırılmıştır. Sıklıklar aşağıdaki gibi sıralanmıştır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıf	Sıklık	Raltegravir advers reaksiyonları (yalnız veya başka ART ile kombinasyonunda)
---------------------------	---------------	---

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın olmayan	Genital herpes, folikülit, gastroenterit, herpes simpleks, herpes virüs enfeksiyonu, herpes zoster, influenza, lenf düğümünde abse, molluscum contagiosum, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu.
İyi ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipler dahil)	Yaygın olmayan	Deride papillom
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Anemi, demir eksikliği anemisi, lenf düğümünde ağrı, lenfadenopati, nötropeni, trombositopeni.
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	İmmün rekonstitüsyon sendromu, ilaca karşı aşırı duyarlılık, aşırı duyarlılık.
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın Yaygın olmayan	İştah kaybı. Kaşeksi, diabetes mellitus, dislipidemi, hiperkolesterolemi, hiperglisemi, hiperlipidemi, hiperfaji (aşırı yeme), iştah artışı, polidipsi (aşırı susama), vücut yağlanma bozukluğu.
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın Yaygın olmayan	Anormal rüyalar, insomni, kabus görme, anormal davranış gösterme, depresyon. Mental bozukluk, intihar girişiminde bulunma, anksiyete, konfüzyon hali, depresif hal, major depresyon, orta uykusuzluk (gece uyanıp bir daha uyuyamama), mizaç değişikliği, panik atak, uyku bozukluğu, intihar fikirleri, intihar davranışı (özellikle geçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü olan hastalarda).
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın Yaygın olmayan	Baş dönmesi, baş ağrısı, psikomotor hiperaktivite. Amnezi, karpal tünel sendromu, kognitif bozukluk, dikkat bozukluğu, postural baş dönmesi, disguzi (tat duyumu bozukluğu), hipersomnia (aşırı uyuma), hipostezi, letarji, bellek bozukluğu, migren, periferik nöropati, parestezi, somnolans, gerilim tipi baş ağrısı, titreme, uyku kalitesinde zayıflık.
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Görme bozukluğu.
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın Yaygın olmayan	Vertigo. Kulak çınlaması.
Kardiyak hastalıklar	Yaygın olmayan	Palpitasyon, sinüs bradikardisi, ventriküler ekstrasistoller.
Vasküler hastalıklar	Yaygın olmayan	Sıcak basması, hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın olmayan	Disfoni, epistaksis, nazal konjesyon.
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Abdominal distansiyon, abdominal ağrı, ishal, flatulans, bulantı, kusma, hazımsızlık.
	Yaygın olmayan	Gastrit, abdominal rahatsızlık, üst abdominal ağrı, karında hassasiyet, anorektal rahatsızlık, konstipasyon, ağız kuruluğu, mide rahatsızlığı, eroziv duodenit, erüktasyon, gastroözofajiyal reflü hastalığı, gingivitis, glossit, odinofaji (ağrılı yutma), akut pankreatit, peptik ülser, rektal hemoraji.
Hepato-biliyer hastalıklar	Yaygın olmayan	Hepatit, hepatik steatoz, alkolik hepatit, karaciğer yetmezliği.
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü.
	Yaygın olmayan	Akne, alopesi, akne görünümlü dermatit, cilt kuruluğu, eritem, yüzde aşırı zayıflama, hiperhidrozis, lipotrofi, edinilmiş lipodistrofi, lipohipertrofi, gece terlemeleri, prurigo, pruritus, jeneralize pruritus, maküler döküntü, makülo-papüler döküntü, pruritik döküntü, deri lezyonu, ürtiker, kseroderma, Stevens- Johnson sendromu, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç döküntüsü (DRESS)
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın olmayan	Artralji, artrit, sırt ağrısı, bögür (yan) ağrısı, kas-iskelet ağrısı, miyalji, boyun ağrısı, osteopeni, ekstremitelerde ağrı, tendinit, rabdomiyoliz.
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın olmayan	Böbrek yetmezliği, nefrit, nefrolitiazis, noktüri, böbrek kisti, böbrekte fonksiyon bozukluğu, tubulointerstisyel nefrit.
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın olmayan	Erektile disfonksiyon, jinekomasti, menopozal semptomlar.
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Asteni, bitkinlik, pireksi.
	Yaygın olmayan	Göğüs rahatsızlığı, titreme, yüzde ödem, yağ dokusunda artış, gergin hissetme, kırıklık, submandibular kitle, periferik ödem, ağrı.
Araştırmalar	Yaygın	Alanin aminotransferaz artışı, atipik lenfositler, aspartat aminotransferaz artışı, kan trigliseritlerinde artış, lipaz artışı, kanda pankreatik amilaz artışı.
	Yaygın olmayan	Mutlak nötrofil sayısında azalma, alkali fosfataz artışı, kan albümin azalması, kan amilaz artışı, kan bilirübin artışı, kan

		kolesterol artışı, kan kreatinin artışı, kan glukoz artışı, kan üre nitrojen artışı, kreatin fosfokinaz artışı, açlık kan glukozunda artış, idrarda glukoz görülmesi, yüksek yoğunluklu lipoproteinlerde artış, uluslararası standartlaştırılmış oranda (INR) artış, düşük yoğunluklu lipoproteinlerde artış, trombosit sayısında azalma, idrarda alyuvar görülmesi, bel çevresinde artış, kilo artışı, akyuvar hücre sayısında azalma.
Yaralanma ve zehirlenme	Yaygın olmayan	Kaza ile aşırı doz alma durumu.

Seçilmiş advers reaksiyonların tarifi

Raltegravir ile birlikte başka antiretroviral ajanlara başlayan tedavi deneyimli ve tedavi deneyimsiz hastalarda kanserler bildirilmiştir. Spesifik kanserlerin tipleri ve oranları yüksek düzeyde immün yetmezliği olan bir popülasyonda beklenen şekilde olmuştur. Bu çalışmalarda kanser gelişme riski raltegravir alan gruplarda ve karşılaştırma ilaçları alan hastalarda benzer bulunmuştur.

Raltegravir ile tedavi edilen hastalarda evre 2-4 kreatin kinaz laboratuvar anormallikleri gözlenmiştir. Miyopati ve rabdomiyoliz bildirilmiştir. Bu ilaç geçmişte miyopati veya rabdomiyoliz yaşayan ya da bu bozukluklarla ilişkili diğer tıbbi ürünler dahil, zemin hazırlayıcı herhangi bir durumu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Özellikle iyi bilinen risk faktörleri bulunan, ilerlemiş HIV hastalığı olan veya uzun süre kombine antiretroviral tedavi (KART) alan hastalarda osteonekroz olguları bildirilmiştir. Bu durumun sıklığı bilinmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

Kombine antiretroviral tedaviye (KART) başlanan tarihte şiddetli immün yetmezliği olan HIV enfeksiyonlu hastalarda, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir reaksiyon ortaya çıkabilir. Otoimmün bozukluklar (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) da bildirilmiştir; ancak bildirilen başlama zamanına kadar geçen süre daha değişkendir ve bu olaylar tedaviye başladıktan aylar sonra görülebilir (bkz. bölüm 4.4).

Aşağıdaki klinik advers reaksiyonların her biri için en az bir ciddi olay meydana gelmiştir: genital herpes, anemi, immün rekonstitüsyon sendromu, depresyon, zihinsel bozukluk, intihar girişimi, gastrit, hepatit, böbrek yetmezliği, kazara doz aşımı.

Tedavi deneyimli hastalarda yürütülen klinik çalışmalarda, raltegravir ve darunavir içeren rejimlerle, nedensellikten bağımsız olarak döküntü, darunavir olmaksızın raltegravir veya raltegravir olmaksızın darunavir içeren rejimlere kıyasla daha yaygın şekilde gözlenmiştir. Araştırmacı tarafından ilaçla ilişkili olduğu kabul edilen döküntü benzer oranlarda görülmüştür. Tüm nedenlere bağlı döküntünün maruz kalıma göre düzeltilmiş oranları 100 hasta yılı (HY) başına sırasıyla 10,9, 4,2 ve 3,8'di; ilaca bağlı döküntü oranları 100 hasta yılı başına sırasıyla 2,4, 1,1 ve 2,3'dü. Klinik çalışmalarda gözlemlenen döküntüler hafif-orta şiddette olmuş ve tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir (bkz. bölüm 4.4).

Eş zamanlı hepatit B ve/veya hepatit C virüs enfeksiyonu olan hastalar

Klinik çalışmalarda, hepatit B virüs enfeksiyonu olan 79 hasta, hepatit C virüs enfeksiyonu olan 84 hasta ve HIV-1 için diğer ajanlarla kombinasyon halinde raltegravir ile tedavi edilen hepatit B ve hepatit C virüs enfeksiyonu olan 8 hasta vardı. Genel olarak, eş zamanlı hepatit B ve/veya hepatit C virüs enfeksiyonu olan hastalarda raltegravir'in güvenlilik profili eş zamanlı hepatit B ve/veya hepatit C virüs enfeksiyonu olmayan hastalarla benzerdi ancak AST ve ALT anormalliklerinin oranları eş zamanlı hepatit B ve/veya hepatit C virüs enfeksiyonu olan hasta alt grubunda biraz daha yüksekti.

96 haftada, tedavi deneyimli hastalarda, AST, ALT veya total bilirübinde başlangıca göre kötüleşmeyi temsil eden evre 2 veya daha ileri evre laboratuvar anormallikleri eş zamanlı enfeksiyonu olan ve raltegravir ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %29, %34 ve %13'ünde görülürken, raltegravir ile tedavi edilen diğer tüm hastaların sırasıyla %11, %10 ve %9'unda görülmüştür. 240 haftada, tedavi deneyimsiz hastalarda, AST, ALT veya total bilirübinde başlangıca göre kötüleşmeyi temsil eden evre 2 veya daha ileri evre laboratuvar anormallikleri eş zamanlı enfeksiyonu olan ve raltegravir ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %22, %44 ve %17'sinde görülürken, raltegravir ile tedavi edilen diğer tüm hastaların sırasıyla %13, %13 ve %5'inde görülmüştür.

Pediyatrik popülasyon

2-18 yaş arası çocuklar ve adolesanlar

IMPAACT P1066'da raltegravir diğer antiretroviral ajanlarla kombine olarak antiretroviral tedavi deneyimi olan 2-18 yaş arası HIV-1 enfeksiyonlu 126 çocuk ve adolesanda çalışılmıştır (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2). Bu 126 hastadan 96'sı raltegravir'in tavsiye edilen dozunu almıştır.

Bu 96 çocuk ve adolesanda 48. haftanın sonuna kadar ortaya çıkan ilaca bağlı advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddetli yetişkinlerde gözlenenler ile benzer olmuştur.

Bir hasta Evre 3 psikomotor hiperaktivite, anormal davranış ve uykusuzluğu içeren, ilaca bağlı klinik istenmeyen reaksiyonlar yaşamıştır; bir hasta ilaca bağlı olarak ciddi, Evre 2 alerjik döküntü yaşamıştır.

Bir hasta ilaca bağlı laboratuvar anormallikleri (Evre 4 AST ve Evre 3 ALT) yaşamış ve bunların ciddi olduğu kabul edilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Raltegravir doz aşımının tedavisiyle ilgili spesifik bilgi yoktur.

Doz aşımı ortaya çıktığında emilmemiş materyalin gastrointestinal kanaldan uzaklaştırılması gibi standart destekleyici yöntemlerin kullanımı, klinik takip (elektrokardiyogram dahil) ve gerekirse destekleyici tedavi uygulanması uygun olur. Raltegravirin klinik kullanıma potasyum tuzu şeklinde takdim edildiği dikkate alınmalıdır. Raltegravir'in diyalizle uzaklaştırılma derecesi bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviral, direkt etkili antiviraller, integras inhibitörleri

ATC kodu: J05AJ01

Etki mekanizması

Raltegravir İnsan İmmün Yetmezlik Virüsüne (HIV-1) karşı etkili bir integras zincir transfer inhibitörüdür. Raltegravir HIV tarafından kodlanan ve virüsün çoğalması için gereken HIV integras enziminin katalitik aktivitesini inhibe eder. İntegrasın inhibisyonu HIV genomunun konak hücre genomuna kovalent bağlanmasını (entegrasyon) önler. Konak genomuna bağlanamayan HIV genomları yeni enfeksiyöz virüs partiküllerinin oluşumunu yönlendiremez; dolayısıyla entegrasyonun inhibe edilmesi viral enfeksiyonun gelişmesini önler.

In vitro antiviral aktivite

Raltegravir'in 31 ± 20 nM konsantrasyonları hücre dizisine adapte edilmiş HIV-1 varyantı H9IIIB ile enfekte edilmiş insan T lenfoid hücre kültürlerinde HIV-1 replikasyonunda virüs ile enfekte edilmiş kültüre kıyasla %95 inhibisyon (IC95) sağlamıştır. Ayrıca raltegravir HIV-1'in çeşitli primer klinik suşlarıyla (B-dışı 5 alt tip suşu ve revers transkriptaz inhibitörlerine ve proteaz inhibitörlerine dirençli suşlar dahil) enfekte edilmiş ve mitojen ile aktive edilmiş insan periferik kan mononükleer hücre kültürlerinde de viral replikasyonu inhibe etmiştir. Tek döngülü enfeksiyon testinde, raltegravir B-dışı 5 alt tip ve dolaşımdaki 5 rekombinant formu temsil eden 23 HIV suşuyla enfeksiyonu 5-12 nM arasında değişen IC50 değerleriyle inhibe etmiştir.

Direnç

Raltegravir'in başarısız olduğu hastalardan izole edilen virüslerin çoğunda integrasda iki veya daha fazla mutasyonun oluşumuna bağlı olarak yüksek düzeyde raltegravir direnci görülmüştür. Bunların çoğunda aminoasit 155 (N155 mutasyonla H'ye değişti), aminoasit 148 (Q148 mutasyonla H, K veya R'ye değişmiştir) veya aminoasit 143'de (Y143 mutasyonla H, C veya R'ye değişmiştir) karakteristik mutasyon ile birlikte bir veya daha fazla sayıda integras mutasyonu da vardır (örn., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Bu karakteristik mutasyonlar virüsün raltegravire duyarlılığını azaltır ve diğer mutasyonların eklenmesi raltegravire duyarlılığı daha da azaltır.

Direnç gelişme olasılığını azaltan faktörler başlangıçta daha düşük viral yük ve diğer aktif antiretroviral ajanların kullanımını içerir. Raltegravir'e karşı dirence yol açan mutasyonlar genellikle integras zincir transfer inhibitörü elvitegravire karşı da direnç kazandırır. 143. aminoasitte ortaya çıkan mutasyonlar elvitegravire göre raltegravire karşı daha fazla direnç gelişmesine neden olur ve E92Q mutasyonu raltegravire göre elvitegravire karşı daha fazla direnç gelişmesine yol açar. 148. aminoasitte bir mutasyon ile birlikte raltegravire karşı dirençle ilişkili bir veya daha fazla direnç mutasyonu barındıran virüsler dolutegravire karşı da klinik yönden anlamlı dirence sahip olabilir.

Klinik deneyim

Raltegravir'in etkililiğine ilişkin kanıtlar, antiretroviral tedavi deneyimli, HIV-1 enfeksiyonlu erişkin hastalarda iki randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmanın (BENCHMRK 1 ve BENCHMRK 2, Protokol 018 ve 019) 96 haftalık verilerinin analizlerine ve antiretroviral tedavi deneyimi olmayan HIV-1 enfeksiyonlu erişkin hastalarda randomize, çift-kör, aktif-kontrollü bir çalışmanın (STARTMRK, Protokol 021) 240 haftalık verilerinin analizine dayanır.

Etkililik

Tedavi deneyimli hastalar

BENCHMRK 1 ve BENCHMRK 2 (çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmalar) optimize edilmiş mevcut tedavi (OEMT) ile birlikte günde iki kez 400 mg raltegravir'in güvenliliğini ve antiretroviral aktivitesini 3 antiretroviral tedavi sınıfının (NRTİ'ler, NNRTİ'ler, Pİ'ler) her birinden en az 1 ilaca karşı direnci belgelenmiş, HIV-1 enfeksiyonlu 16 yaş ve üzeri hastalarda plaseboya göre değerlendirmektedir. Randomizasyondan önce OEMT, hastanın daha önce aldığı tedavi ve başlangıçtaki genotipik ve fenotipik viral direnç testleri göz önüne alınarak araştırmacı tarafından seçilmiştir.

Günde iki kez 400 mg raltegravir alan grupta ve plasebo grubunda hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş ve ırk) benzerdi. Hastalar daha önce ortalama 10 yıl süreyle ortalama 12 antiretroviral ajan kullanmışlardı. OEMT olarak medyan 4 ART kullanılmıştı.

48. ve 96. hafta analizlerinin sonuçları

Birleştirilmiş BENCHMRK 1 ve BENCHMRK 2 çalışmalarında raltegravir 400 mg BID (önerilen doz) alan hastaların 48. ve 96. hafta sonuçları Tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 2
48. ve 96. Haftadaki Etkinlik Sonuçları

BENCHMRK 1 ve 2 (Birleştirilmiş) Parametre	48. Hafta		96. Hafta	
	Raltegravir 400 mg BID + OEMT (N= 462)	Plasebo + OEMT (N= 237)	Raltegravir 400 mg BID + OEMT (N= 462)	Plasebo + OEMT (N= 237)
Yüzde HIV-RNA < 400 kopya/ml (%95 GA)				
Tüm hastalar [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Başlangıçtaki Özellikler [‡]				
HIV-RNA > 100.000 kopya/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 kopya/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4 sayısı ≤ 50 hücre /mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 ve ≤ 200 hücre/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 hücre/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Duyarlılık skoru (GDS) [§]				
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 ve üzeri	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Yüzde HIV-RNA < 50 kopya/ml (%95 GA)				
Tüm hastalar [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Başlangıçtaki Özellikler [‡]				
HIV-RNA > 100.000 kopya/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 kopya/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4 sayısı ≤ 50 hücre /mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 ve ≤ 200 hücre/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 hücre/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Duyarlılık skoru (GDS) [§]				
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 ve üzeri	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Ortalama CD4 Hücre Değişimi (%95 GA), hücre/mm³				
Tüm hastalar [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Başlangıçtaki Özellikler [‡]				
HIV-RNA > 100.000 kopya/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 kopya/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4 sayısı ≤ 50 hücre /mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 ve ≤ 200 hücre/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 hücre/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Duyarlılık skoru (GDS) [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)

1 2 ve üzeri	113 (96, 130) 125(105,144)	44 (24, 63) 76 (48, 103)	132 (111, 154) 134 (108,159)	45 (24, 66) 90(57, 123)
<p>† Çalışmayı tamamlamayan hasta başarısızlık kabul edilir: Tedaviyi erken bırakan hastalar çalışmanın geri kalanında başarısızlık olarak kabul edilir. Yanıt veren hastaların yüzdesi ve %95 güven aralığı (GA) bildirilir.</p> <p>‡ Prognostik faktörler analizinde, virolojik başarısızlıklar <400 ve 50 kopya/mL için ileri taşındı. Ortalama CD4 değişikliklerinde, virolojik başarısızlıklar için başlangıcın ileri taşınması kullanıldı.</p> <p>§ Genotipik Duyarlılık Skoru (GDS) optimize edilmiş mevcut tedavide (OEMT) genotipik direnç testinde hastanın virüs süşunun genotipik duyarlılık gösterdiği toplam oral ART'ler şeklinde tanımlandı. Daha önce enfuvirtid kullanmamış hastalarda OEMT'de enfuvirtid kullanımı OEMT'de 1 aktif ilaç olarak sayıldı. Benzer şekilde, darunavir kullanmamış hastalarda OEMT'de darunavir kullanımı OEMT'de 1 aktif ilaç olarak sayıldı.</p>				

Raltegravir 16. haftada hastaların %61,7'sinde, 48. haftada hastaların %62,1'inde ve 96. haftada hastaların %57,0'sinde HIV-RNA < 50 kopya/ml'nin virolojik yanıtını (tamamlama=başarısızlık yaklaşımı olmadan) başarmıştır. Bazı hastalarda 16 ila 96. haftalar arasında viral rebound olmuştur. Başarısızlıkla ilişkili faktörler başlangıçtaki yüksek viral yük ve en az bir potent aktif ajan içermeyen OEMT'dir.

Raltegravir'e Geçiş

SWITCHMRK 1 ve 2 (Protokoller 032 & 033) çalışmaları günde iki kez 2 tablet lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg'yi içeren supresif (tarama dönemindeki HIV RNA < 50 kopya/ml; >3 ay stabil rejim) tedavi ile birlikte en az 2 nükleozid revers transkriptaz inhibitörü alan HIV enfeksiyonlu hastaları inceledi ve onları günde iki kez 2 tablet lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg'ye devam etmek (sırasıyla n=174 ve n=178) veya lopinavir (+) ritonavir yerine günde iki kez 400 mg raltegravir (sırasıyla n=174 ve n=176) almak üzere 1:1 oranında randomize etti. Daha önce virolojik başarısızlık öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmadı ve önceki antiretroviral tedavilerin sayısına sınırlama getirilmedi.

Bu çalışmalar 24. haftada yapılan primer etkililik analizinden sonra sonlandırıldı; çünkü raltegravir'in lopinavir (+) ritonavire göre daha kötü olduğunu gösterememişlerdi. Her iki çalışmada, 24. haftada HIV RNA'nın 50 kopya/ml'nin altındaki düzeylere supresyonu raltegravir grubunun %84,4'ünde ve lopinavir (+) ritonavir grubunun %90,6'sında devam etmiştir (çalışmayı tamamlayamayan hastalar = başarısızlık). Raltegravirin başka iki aktif ajan ile uygulanması gerekliliği hakkında bilgi için bkz. bölüm 4.4.

Tedavi deneyimi olmayan hastalar

STARTMRK (devam eden çok merkezli, randomize, çift-kör, aktif-kontrollü bir çalışma) HIV RNA düzeyi > 5.000 kopya/ml olan, tedavi deneyimsiz HIV enfeksiyonlu hastalarda emtrisitabin (+) tenofovir disproksil fumarat ile birlikte günde iki kez 400 mg raltegravir'in güvenliliğini ve antiretroviral aktivitesini gece yatmadan önce uygulanan efavirenz 600 mg'ye göre değerlendirmektedir. Randomizasyon tarama dönemindeki HIV RNA düzeyine (\leq 50.000 kopya/ml; ve > 50.000 kopya/ml) ve hepatit B veya C durumuna (pozitif veya negatif) göre sınıflandırılmıştır.

Günde iki kez 400 mg raltegravir alan grupta ve gece yatmadan önce efavirenz 600 mg alan gruptaki hastaların demografik (cinsiyet, yaş ve ırk) ve başlangıç özellikleri benzerdi.

48. hafta ve 240. hafta analizlerinin sonuçları

Primer etkililik son noktasında; 48. haftada HIV RNA < 50 kopya/ml'ye ulaşan hastaların oranı raltegravir alan grupta 241/280 (%86,1) ve efavirenz alan grupta 230/281'di (%81,9). Tedavi farkı (raltegravir – efavirenz) %4,2 ve %95 güven aralığı (-1,92, 10,32)'ydi; bu sonuç raltegravir'in efavirenzden daha kötü olmadığını kanıtlamıştır (daha kötü olmama (non-inferiorite) p-değeri < 0,001). 240. haftada tedavi farkı (raltegravir – efavirenz) %9,5 ve %95 güven aralığı (1,7, 17,3)'dü.

STARTMRK çalışmasında önerilen raltegravir dozunu (günde iki kez 400 mg) alan hastaların 48. hafta ve 240. hafta sonuçları Tablo 3’de gösterilmektedir.

Tablo 3
48. ve 240. Haftadaki Etkinlik Sonuçları

STARTMRK Çalışması Parametre	48. Hafta		240. Hafta	
	Raltegravir 400 mg BID (N= 281)	Gece yatmadan önce Efavirenz 600 mg (N=282)	Raltegravir 400 mg BID (N= 281)	Gece yatmadan önce Efavirenz 600 mg (N=282)
Yüzde HIV-RNA < 50 kopya/ml (%95 GA)				
Tüm hastalar [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Başlangıçtaki Özellikler [‡]				
HIV-RNA > 100.000 kopya/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 kopya/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4 sayısı ≤ 50 hücre /mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 ve ≤ 200 hücre/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 hücre/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Viral Alt Tip Clade B	90 (85,94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Clade B olmayan	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Ortalama CD4 Hücre Değişimi (%95 GA), hücre/mm³				
Tüm hastalar [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Başlangıçtaki Özellikler [‡]				
HIV-RNA > 100.000 kopya/ml	96 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 kopya/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4 sayısı ≤ 50 hücre /mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 ve ≤ 200 hücre/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 hücre/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Viral Alt Tip Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Clade B olmayan	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)
[†] Çalışmayı tamamlamayan hasta başarısızlık kabul edilir: Tedaviyi erken bırakan hastalar çalışmanın geri kalanında başarısızlık olarak kabul edilir. Yanıt veren hastaların yüzdesi ve %95 güven aralığı (GA) bildirilir. [‡] Prognostik faktörler analizinde, virolojik başarısızlıklar <50 ve 400 kopya/ml için ileri taşındı. Ortalama CD4 değişikliklerinde, virolojik başarısızlıklar için başlangıcın ileri taşınması kullanıldı. Notlar: Analiz mevcut tüm verilere dayanmaktadır. Raltegravir ve efavirenz emtrisitabin (+) tenofovir disproksil fumarat ile birlikte uygulanmıştır.				

Pediyatrik popülasyon

2- 18 yaş arası çocuklar ve adolesanlar

IMPAACT P1066, HIV enfeksiyonlu çocuklarda raltegravirin farmakokinetik profilini, güvenliliğini,

tolerabilitesini ve etkinliğini değerlendiren bir Faz I/II açık etiketli çok-merkezli çalışmadır. Bu çalışmaya 2-18 yaş arası tedavi deneyimli 126 çocuk ve adolesan dahil edilmiştir. Hastalar yaşa göre sınıflandırılmış ve önce adolesanlar ve ardından azalan yaş sırasına göre çocuklar alınmıştır. Hastalar 400 mg tablet formülasyonunu (6 -18 yaş arası) veya çiğneme tableti formülasyonunu (2 – 12 yaş arası) almıştır. Raltegravir optimize edilmiş bir mevcut rejim ile birlikte uygulanmıştır.

İlk doz saptama aşaması yoğun farmakokinetik değerlendirmeyi içermiştir. Doz seçiminde, raltegravirin yetişkinlerde görülene benzer plazma maruz kalımına ve dip konsantrasyonuna ulaşılması ve kabul edilebilir kısa süreli güvenilirlik esas alınmıştır. Doz seçiminden sonra uzun vadedeki güvenilirlik, tolerabilite ve etkinliğin değerlendirilmesi için ilave hastalar dahil edilmiştir. 126 hastadan 96'sı raltegravir'in tavsiye edilen dozunu almıştır (bkz. bölüm 4.2).

Tablo 4
IMPAACT P1066'da Başlangıç Karakteristikleri ve 24. ve 48. Haftalardaki Etkinlik Sonuçları (2-18 yaş arası)

Parametre	Final doz popülasyonu	
	N=96	
Demografik özellikler		
Yaş (yıl), medyan [aralık]	13 [2 – 18]	
Erkek Cinsiyet	49 %	
İrk		
Beyaz	34 %	
Siyah	59 %	
Başlangıç Karakteristikleri		
Plazma HIV-1 RNA (log ₁₀ kopya/ml), ortalama [aralık]	4,3 [2,7 - 6]	
CD4 hücre sayısı (hücre/mm ³), medyan [aralık]	481 [0 – 2361]	
CD4 yüzdesi, medyan [aralık]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-1 RNA >100,000 kopya/ml	8 %	
CDC HIV kategorisi B veya C	59 %	
Önceki ART Kullanımı (Sınıfa göre)		
NNRTİ	78 %	
PI	83 %	
Yanıt	24. Hafta	48.Hafta
Başlangıca göre HIV RNA'da ≥ 1 log ₁₀ azalmaya veya <400 kopya/mL'ye ulaşma	72 %	79 %
HIV RNA <50 kopya /mL'ye ulaşma	54 %	57 %
Başlangıca göre ortalama CD4 hücre sayısı (%) artışı	119 hücre/mm ³ (3,8 %)	156 hücre/mm ³ (4,6 %)

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Açken raltegravirin tekli oral dozlarının uygulandığı sağlıklı gönüllülerde gösterildiği gibi, raltegravir hızla emilir ve dozdan yaklaşık 3 saat sonra t_{maks}'a ulaşılır. Raltegravir EAA'sı ve C_{maks}'ı 100-1600 mg doz aralığında dozla orantılı olarak artar. Raltegravirin C_{12 saat} değeri 100-800 mg doz aralığında dozla orantılı olarak artar ve 100-1600 mg doz aralığında dozla orantılı artışa göre biraz daha az artar. Hastalarda dozla orantılı bir durum belirlenmemiştir.

Günde iki kez uygulamada farmakokinetik kararlı duruma hızla, dozajdan sonra yaklaşık olarak ilk 2 günde ulaşılır. Çok az EAA ve C_{maks} birikimi görülür ya da hiç birikim olmaz ve C_{12 saat} değerinde hafif birikim bulguları vardır. Raltegravirin mutlak biyoyararlanımı belirlenmemiştir.

Raltegravir gıdalarla birlikte veya bağımsız olarak uygulanabilir. Öncü güvenlilik ve etkinlik çalışmalarında raltegravir HIV enfeksiyonlu hastalara gıdalardan bağımsız olarak uygulanmıştır. Orta düzeyde yağ içeren bir öğünden sonra çoklu raltegravir dozlarının uygulanması raltegravir EAA'sını klinik yönden anlamlı derecede etkilememiş ve açlığa göre %13'lük bir artış olmuştur. Raltegravirin $C_{12 \text{ saat}}$ değeri orta derecede yağ içeren bir öğünden sonra açlığa göre %66 daha yüksek ve C_{maks} 'ı %5 daha yüksektir. Raltegravirin yüksek oranda yağ içeren bir öğünden sonra uygulanması EAA ve C_{maks} 'ı yaklaşık 2 kat yükseltmiş ve $C_{12 \text{ saat}}$ değerini 4,1 kat yükseltmiştir. Raltegravirin düşük oranda yağ içeren bir öğünden sonra uygulanması EAA ve C_{maks} 'ı sırasıyla %46 ve %52 oranında azaltmış; $C_{12 \text{ saat}}$ esasen değişmemiştir. Gıdalar farmakokinetik değişkenliği açlığa göre artırıyor gibi görünmektedir.

Genel olarak raltegravirin farmakokinetik değerlerinde belirgin bir değişkenlik gözlenmiştir. BENCHMRK 1 ve 2'de gözlenen $C_{12 \text{ saat}}$ için, hastalar arası değişkenlik varyasyon katsayısı (CV) = %212 ve aynı hastadaki CV = %122'dir. Değişkenlik kaynakları gıdalar ve ilave ilaçlarla birlikte uygulamadaki farkları içerebilir.

Dağılım

Raltegravir 2-10 μM konsantrasyon aralığında insan plazma proteinlerine yaklaşık %83 oranında bağlanır.

Raltegravir sıçanlarda plasentadan kolayca geçmiş, ancak beyne kaydadeğer miktarda geçmemiştir. Günde iki kez raltegravir 400 mg alan HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda yürütülen iki çalışmada raltegravir beyin-omurilik sıvısında kolayca tespit edilmiştir. İlk çalışmada (n=18) beyin-omurilik sıvısındaki medyan konsantrasyon, karşılık gelen plazma konsantrasyonunun %5,8'i (aralık: %1 - %53,5) düzeyinde bulunmuştur. İkinci çalışmada (n=16) beyin-omurilik sıvısındaki medyan konsantrasyon, karşılık gelen plazma konsantrasyonunun %3'ü (aralık: %1 - %61) düzeyinde bulunmuştur. Bu medyan oranlar, raltegravirin plazmadaki serbest fraksiyonundan yaklaşık 3-6 kat daha düşüktür.

Biyotransformasyon

Raltegravir, glukuronidasyon yoluyla metabolize edilir. İzofroma seçici kimyasal inhibitörler ve cDNA ile ekspres edilen UDP-glukuronoziltransferazların (UGT) kullanıldığı çalışmalar UGT1A1'in raltegravir glukuronidinin oluşumundan sorumlu ana enzim olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, veriler, insanlarda raltegravirin majör klerens mekanizmasının UGT1A1 aracılı glukuronidasyon olduğunu göstermektedir.

UGT1A1 Polimorfizmi

*28/*28 genotipine sahip 30 hastanın vahşi tip genotipe sahip 27 hastayla yapılan bir karşılaştırmasında, EAA'nın geometrik ortalama oranı (%90 GA) 1,41 (0,96, 2,09) ve $C_{12 \text{ saat}}$ 'in geometrik ortalama oranı 1,91'dir (1,43, 2,55). Genetik polimorfizm nedeniyle UGT1A1 aktivitesi azalmış hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Eliminasyon

İnsanlarda raltegravirin majör klerens mekanizmasının UGT1A1 aracılı glukuronidasyon olduğunu göstermektedir. Raltegravirin belirgin terminal yarı-ömrü yaklaşık 9 saattir; EAA'nın büyük kısmından daha kısa süreli α -fazı (~1 saat) sorumludur. Radyoizotopla işaretli raltegravirin bir oral dozunun uygulanmasından sonra feçes ve idrarda dozun sırasıyla yaklaşık %51 ve %32'si saptanmıştır. Feçeste sadece raltegravir görülmüş ve bunun çoğu klinik öncesi türlerde gözleendiği gibi, safraya verilen raltegravir glukuronidinin hidrolizinden kaynaklanmıştır. İdrarda iki bileşen (raltegravir ve raltegravir glukuronid) saptanmış ve dozun sırasıyla yaklaşık %9 ve %23'ünü oluşturmuştur. Dolaşımdaki başlıca molekül raltegravirdir ve toplam radyoaktivitenin yaklaşık %70'ini oluşturur; plazmadaki geri kalan radyoaktiviteyi raltegravir glukuronid oluşturmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Tablo 5, 400 mg tablet farmakokinetik parametrelerini vücut ağırlığına göre göstermektedir.

Tablo 5

IMPAACT P1066’da Bölüm 4.2’deki Dozların Uygulanmasından Sonra Raltegravirin Farmakokinetik Parametreleri

Vücut ağırlığı	Formülasyon	Doz	N*	Geometrik ortalama (%CV [†]) AUC _{0-12 saat} (µM•saat)	Geometrik ortalama (%CV [†]) C _{12saat} (nM)
≥25 kg	Film kaplı tablet	Günde iki kez 400 mg	18	14,1 (%121)	233 (%157)

* Tavsiye edilen nihai dozda yoğun farmakokinetik (PK) çalışma sonuçlarına sahip hastaların sayısı.
† Geometrik varyasyon katsayısı.

Yaşlılar:

İncelenen yaş aralığında yaşın raltegravirin farmakokinetik değerleri üzerinde sağlıklı kişilerde ve HIV-1 ile enfekte olmuş hastalarda klinik yönden anlamlı hiçbir etkisi yoktur (aralık: 19 - 84 yaş; az sayıda 65 yaş üzeri hasta).

Cinsiyet, ırk, vücut kütle indeksi:

Yetişkinlerde cinsiyet, ırk veya vücut kütle indeksine (BMI) bağlı olarak farmakokinetik değerlerde klinik yönden anlamlı farklar görülmemiştir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

Değişmemiş tıbbi ürünün böbreklerle atılımı eliminasyonda sekonder yoldur. Yetişkinlerde ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında farmakokinetik yönünden klinik olarak anlamlı farklar yoktur (bkz. bölüm 4.2). ISENTRESS’in diyalizle ne ölçüde uzaklaştırılabileceği bilinmediğinden, diyaliz seansından önce dozajdan kaçınılmalıdır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Raltegravir esas olarak karaciğerde glukuronidasyon yoluyla uzaklaştırılır. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında farmakokinetik yönünden klinik olarak anlamlı farklar yoktur. Ciddi karaciğer yetmezliğinin raltegravirin farmakokinetiği üzerindeki etkisi incelenmemiştir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Raltegravir ile farelerde, sıçanlarda, köpeklerde ve tavşanlarda klasik güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve gelişimsel toksisite çalışmalarını içeren klinik dışı toksikoloji çalışmaları yürütülmüştür. Klinik maruz kalım düzeylerinin yeterince üzerindeki maruz kalım düzeylerindeki etkiler insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemektedir.

Mutajenite

In vitro mikrobiyal mutagenез (Ames) testleri, DNA kırıkları için *in vitro* alkali elüsyon testleri ve *in vitro* ve *in vivo* kromozomal aberasyon çalışmalarında mutajenite veya genotoksisite bulguları gözlenmemiştir.

Karsinojenite

Farelerde raltegravirle yapılan bir karsinojenite çalışması hiçbir karsinojenik potansiyel göstermemiştir. Dişilerde en yüksek doz seviyelerinde 400 mg/kg/gün ve erkeklerde 250 mg/kg/gün seviyelerinde sistemik maruz kalım klinik dozlardaki 400 mg BID ile benzerdir.

Sıçanlarda burun/nazofarinks tümörleri (skuamoz hücre karsinomu) dişilerde 300 ve 600 mg/kg/gün ve erkeklerde 300 mg/kg/gün dozlarda tanımlanmıştır. Bu neoplaziler oral gavaj yapılması esnasında veya sonrasında kronik iritasyon ve yangı sonucunda burun veya nazofarinks mukozasında ilacın lokal olarak birikimi ve/veya aspirasyonu sonucu meydana gelir. Amaçlanan klinik kullanım ile sınırlı bir ilişkisi olma ihtimali vardır. NOAEL'de sistemik maruz kalım, 400 mg BID klinik doza benzerdir. Mutajenite ve klastojeniteyi değerlendirmek için yapılan standart genotoksisite çalışmaları negatif olarak bulunmuştur.

Gelişim Toksisitesi

Raltegravir sıçanlarda ve tavşanlardaki gelişimsel toksisite çalışmalarında teratojenik değildir. İnsanlarda tavsiye edilen raltegravir dozu ile maruz kalımın yaklaşık 4,4 katına (EAA₀₋₂₄ saat değerine göre) maruz kalan dişi sıçanların fetüslerinde fazladan kaburga sayısı, normal gelişim sürecindeki bir değişken insidansında hafif bir artış gözlenmiştir. İnsanlarda tavsiye edilen raltegravir dozu ile maruz kalımın yaklaşık 3,4 katı maruz kalımda gelişim üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir (bkz. bölüm 4.6). Benzer bulgular tavşanlarda gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Laktöz monohidrat (inek sütünden elde edilir)
Dibazik anhidr kalsiyum fosfat
Hipromelloz 2208
Poloksamer 407
Sodyum stearil fumarat
Magnezyum stearat
Polivinil alkol
Titanyum dioksit (E 171)
Poliyeten glikol 3350
Talk (E 553b)
Kırmızı demir oksit (E 172)
Siyah demir oksit (E 172)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden korumak için şişeyi desikant ile sıkıca kapalı tutunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocukların açamayacağı tipte polipropilen kapaklı, indüksiyon contalı ve silika jel desikantlı yüksek dansiteli polietilen (HDPE) şişe içinde 60 tabletlik ambalajlarda bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel : 0212 336 10 00
Faks : 0212 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI

133/12

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.06.2012
Ruhsat yenileme tarihi: 12.06.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ