

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: 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 erişkin hastalarda insan immün yetmezlik virüsü (HIV-1) enfeksiyonunun tedavisi için diğer antiretroviral tıbbi ürünlerle kombine olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi HIV enfeksiyonu tedavisi konusunda deneyimli hekim tarafından başlatılmalıdır.

ISENTRESS diğer aktif antiretroviral tedavilerle (ART'ler) kombine kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1). Daha önce ART almamış hastalarda raltegravir kullanımı, iki NRTİ'nin eş zamanlı uygulandığı bir çalışmaya dayanmaktadır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

Pozoloji:

ISENTRESS'in önerilen dozu gıdalarla birlikte veya ayrı olarak günde iki kez 400 mg'dır. Gıdaların raltegravirin emilimi üzerindeki etkisi bilinmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

Uygulama sıklığı ve süresi :

Oral yolla uygulanır. Tabletlerin çiğnenmesi, ezilmesi veya kırılması tavsiye edilmez.

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 güvenilirlik ve etkinliği belirlenmemiştir. Bu nedenle ISENTRESS şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon

16 yaşın altındaki hastalarda güvenilirlik ve etkinlik 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.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalara mevcut antiretroviral tedavinin HIV'i tamamen iyileştirmediği ve HIV'in başka kişilere kan veya cinsel temas yoluyla bulaşmasını önlediğinin kanıtlanmadığı söylenmelidir. Uygun önlemlerin alınmasına devam edilmelidir.

Genel olarak, aynı hastada ve farklı hastalar arasında raltegravirin farmakokinetik değerlerinde belirgin değişkenlik gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.5 ve 5.2).

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.

Alta yatan şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda ISENTRESS'in güvenlik ve etkinliği belirlenmemiştir. Bu nedenle ISENTRESS 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.

HIV ile birlikte hepatit B virüsü (HBV) veya hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonları olan hastalarda raltegravir kullanımıyla ilgili veriler son derece sınırlıdır. Kronik hepatit B veya C enfeksiyonu olan ve kombine antiretroviral tedavi alan hastalar şiddetli ve potansiyel ölümcül karaciğer istenmeyen 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.

ISENTRESS'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, ISENTRESS dozunun iki kat artırılması düşünülebilir (bkz. bölüm 4.5).

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

Yardımcı madde

ISENTRESS 26.06 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Raltegravir sitokrom P450 (CYP) enzimlerinin substratı değildir ve in vitro koşullarda CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 veya CYP3A'yı inhibe etmez ve CYP3A4'ü indüklemeyiz. Raltegravir P-glikoprotein aracılı transportu inhibe etmez. Bu verilere dayanarak, ISENTRESS'in bu enzimlerin veya P-glikoprotein 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.

In vitro çalışmalar raltegravirin UDP glukuronosiltransferazlar (UGT'ler) 1A1 ve 2B7'nin bir inhibitörü olmadığını göstermişse de, bir klinik çalışma bilirubin glukuronidasyonu üzerinde gözlenen etkilere dayanarak in vivo koşullarda UGT1A1'in bir miktar inhibe olabildiğini ortaya koymuştur. Ancak bu etkinin miktarı klinik yönden önemli ilaç etkileşimlerine yol açacak kadar büyük görünmemektedir.

Aynı hastada ve farklı hastalar arasında raltegravirin farmakokinetik değerlerinde belirgin değişiklik gözlenmiştir. Aşağıdaki ilaç etkileşim bilgileri Geometrik Ortalama değerlerine dayanmaktadır; tek bir hastadaki etki kesin olarak öngörülemez.

Raltegravirin diğer ajanların farmakokinetiği üzerine etkisi

Etkileşim çalışmalarında raltegravir; etravirin, maravirok, tenofovir, hormonal kontraseptifler, metadon ve midazolamın farmakokinetikleri üzerinde klinik yönden anlamlı etki göstermemiştir.

Diğer ajanların raltegravirin farmakokinetiği üzerine etkisi

Raltegravir esas olarak UGT1A1 aracılığıyla metabolize edildiğinden, ISENTRESS'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, ISENTRESS dozunun iki kat artırılması düşünülebilir (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, rifabutin, glukokortikoidler, St. John's wort (sarı kantaron bitkisi), pioglitazon) ISENTRESS'in önerilen dozuyla birlikte kullanılabilir.

ISENTRESS'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 artırır. Fakat bu artış

atazanavir ile karşılaştırıldığında daha düşüktür. Ayrıca, tenofovir de raltegravirin plazma düzeylerini yükseltebilir ancak bu etkinin mekanizması bilinmemektedir (bkz. Tablo 1). Klinik çalışmalarda hastaların büyük bir oranı optimize edilmiş mevcut rejimlerde atazanavir ve/veya tenofovir (her ikisi de raltegravirin plazma düzeylerinde artışlara yol açar) kullandılar. Atazanavir ve/veya tenofovir kullanan hastalarda gözlenen güvenlik profili bu ajanları kullanmayan hastalardaki güvenlik profiliyle genel olarak benzerdir. Dolayısıyla hiçbir doz ayarlaması gerekmez.

Sağlıklı gönüllülerde, ISENTRESS'in omeprazol ile birlikte uygulanması raltegravirin plazma düzeylerini yükseltir. HIV enfeksiyonlu hastalarda artan mide pH'sının raltegravirin emilimi üzerindeki etkileri bilinmediğinden, ISENTRESS mide pH'sını yükselten tıbbi ürünlerle birlikte (örn., proton pompası inhibitörleri ve H₂ antagonistleri) yalnızca kullanım zorunlu olduğunda kullanılmalıdır.

Tablo 1
Farmakokinetik Etkileşim Verisi

Tıbbi kullanımlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim (biliniyorsa mekanizma)	Birlikte uygulamaya ilişkin tavsiyeler
ANTİRETROVİRAL		
Proteaz inhibitörleri (Pİ)		
Atazanavir/ritonavir (Raltegravir 400 mg BID)	Raltegravir EAA ↑ %41 Raltegravir C _{12 saat} ↑ %77 Raltegravir C _{maks} ↑ %24 (UGT1A1 inhibisyonu)	ISENTRESS için doz ayarlaması gerekmez.
Tipronavir/ritonavir (Raltegravir 400 mg BID)	Raltegravir EAA ↓ %24 Raltegravir C _{12 saat} ↓ %55 Raltegravir C _{maks} ↓ %18 (UGT1A1 indüksiyonu)	ISENTRESS 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)	ISENTRESS 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	ISENTRESS veya etravirin için doz ayarlaması gerekmez.
Nükleozid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri		
Tenofovir (Raltegravir 400 mg BID)	Raltegravir EAA ↑ %49 Raltegravir C _{12 saat} ↑ %3 Raltegravir C _{maks} ↑ %64 (etkileşim mekanizması bilinmiyor) Tenofovir EAA ↓ %10	ISENTRESS veya tenofovir disproksil fumarat için doz ayarlaması gerekmez.

	Tenofovir C _{12 saat} ↓ %13 Tenofovir C _{maks} ↓ %23	
Tıbbi kullanımlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim (biliniyorsa mekanizma)	Birlikte uygulamaya ilişkin tavsiyeler
<i>CCR5 inhibitörleri</i>		
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	ISENTRESS veya maravirok için doz ayarlaması gerekmez.
ANTİMİKROBİYALLER		
<i>Antimikobakteriyel</i>		
Rifampisin (Raltegravir 400 mg SD)	Raltegravir EAA ↓ %40 Raltegravir C _{12 saat} ↓ %61 Raltegravir C _{maks} ↓ %38 (UGT1A1 induksiyonu)	Rifampisin ISENTRESS'in plazma düzeylerini azaltır. Rifampisin ile birlikte uygulama zorunlu ise, ISENTRESS dozunun 2 kat artırılması düşünülebilir (bkz. bölüm 4.4)
SEDATİF		
Midazolam (Raltegravir 400 mg BID)	Midazolam EAA ↓ %8 Midazolam C _{maks} ↑ %3	ISENTRESS 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 farmakokinetikini etkilemesi beklenmez.
ANTIÜLSER		
Omeprazol (Raltegravir 400 mg SD)	Raltegravir EAA ↑ %212 Raltegravir C _{12 saat} ↑ %46 Raltegravir C _{maks} ↑ %315	Proton pompa inhibitörleri veya diğer antiülser ilaçların birlikte uygulanması raltegravirin plazma düzeylerini yükseltebilir. ISENTRESS mide pH'sını yükselten tıbbi ürünler ile birlikte kullanım zorunlu olmadıkça kullanmayınız.
Hormonal kontraseptifler		
Etinil östradiol Norelgestromin (Raltegravir 400 mg BID)	Etinil östradiol EAA ↓ %2 Etinil östradiol C _{maks} ↑ %1 Norelgestromin EAA ↑ %14 Norelgestromin C _{maks} ↑ %29	ISENTRESS 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} ↔	ISENTRESS veya metadon için doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Raltegravir için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Raltegravirin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. ISENTRESS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Raltegravirin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, raltegravirin sütle atıldığını göstermektedir. Sıçanlarda anneye verilen günde 600 mg/kg dozuyla sütteki ortalama ilaç konsantrasyonları annenin plazma konsantrasyonlarına göre yaklaşık 3 kat daha yüksektir. ISENTRESS alırken emzirme önerilmez. Ayrıca, HIV ile enfekte annelerin bebeklerine doğum sonrasında HIV bulaştırma riskini önlemek için emzirmemeleri önerilir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Dişi ve erkek sıçanlarda günde 600 mg/kg'a (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

ISENTRESS'in araç ve makine kullanma becerisi üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar yapılmamıştır. Ancak, bazı hastalarda ISENTRESS içeren rejimler ile tedavi sırasında bildirilen baş dönmesi bazı hastaların araç ve makine kullanma becerilerini etkileyebilir (bkz. bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

ISENTRESS'in güvenlik profili tedavi deneyimli hastalarda yürütülen iki Faz III klinik çalışmanın ve tedavi deneyimsiz hastalarda yürütülen bir Faz III klinik çalışmanın birleştirilmiş güvenlik verilerine dayanmaktadır (bu veriler aşağıda sunulmaktadır).

Tedavi deneyimli hastalarda yürütülen iki randomize klinik çalışma 462 hastada optimize edilmiş mevcut tedavi (OEMT) ile birlikte önerilen günde iki kez 400 mg dozunu kullanmış; 237 hasta ise OEMT ile birlikte plasebo almıştır. Çift-kör tedavi sırasında toplam takip süresi ISENTRESS 400 mg b.i.d. grubunda 470.5 hasta-yıl ve plasebo grubunda 179.1 hasta-yıldı.

Tedavi deneyimsiz hastalarda yürütülen çok-merkezli, randomize, çift-kör, aktif-kontrollü klinik çalışmalar 281 hastada emtrisitabin 200 mg (+) tenofovir 245 mg sabit dozuyla birlikte önerilen günde iki kez 400 mg dozunu kullanmış, 282 hasta ise emtrisitabin (+) tenofovir ile birlikte efavirenz (EFV) 600 mg (gece yatmadan önce) almıştır. Çift-kör tedavi sırasında toplam takip süresi ISENTRESS 400 mg b.i.d. grubunda 333 hasta-yıl ve gece yatmadan önce efavirenz 600 mg alan grupta 317 hasta-yıldı.

Tedavi deneyimli hastaların birleştirilmiş analizinde, istenmeyen reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi bırakma oranları ISENTRESS + OEMT alan hastalarda %2.4 ve plasebo + OEMT alan hastalarda %3.0'dı. Tedavi deneyimsiz hastalarda istenmeyen reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi bırakma oranları ISENTRESS + emtrisitabin (+) tenofovir alan hastalarda %3.2 ve efavirenz + emtrisitabin (+) tenofovir alan hastalarda %6.4'dü.

Araştırmacılar tarafından ISENTRESS ile nedensel olarak ilişkili olduğu düşünülen (tek başına veya diğer ART ile kombinasyonda) istenmeyen etkiler aşağıda Sistem Organ Sınıfına göre sıralandırılmıştır. En az bir ciddi istenmeyen etki içeren terim * ile işaretlenmiştir. 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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın olmayan: Genital herpes*, folikülit, gastroenterit, herpes simpleks, herpes virüs enfeksiyonu, herpes zoster, influenza, molluscum contagiosum, nazofarenjit.

İyi ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipler dahil)

Yaygın olmayan : Deride papilloma.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Demir eksikliği anemisi, lenf düğümünde ağrı, nötropeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: İmmün rekonstitüsyon sendromu*, ilaca karşı aşırı duyarlılık, aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın olmayan: Anoreksi, iştah kaybı, diabetes mellitus, dislipidemi, hiperkolesterolemi, hiperglisemi, hiperfaji (aşırı yeme), iştah artışı, polidipsi (aşırı su içme).

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın: Anormal rüyalar, insomni.

Yaygın olmayan: Mental bozukluk*, anksiyete, konfüzyon hali, depresyon, orta uykusuzluk (gece uyanıp bir daha uyuyamama), mizaç değişikliği, kabus görme, uyku bozukluğu.

Bilinmiyor: İntihar fikirleri, intihar davranışı (özellikle geçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü olan hastalarda).

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı.

Yaygın olmayan: Amnezi, karpal tünel sendromu, kognitif bozukluk, dikkat bozukluğu, postural baş dönmesi, disgezia (tat duyumu bozukluğu), hipersomnia (aşırı uyuma), hipostezi, letarji, bellek bozukluğu, migren, periferik nöropati, parestezi, somnolans, gerilim tipi baş ağrısı, titreme.

Göz hastalıkları:

Yaygın olmayan: Görüşte bozukluk.

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın: Vertigo.

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması.

Kardiyak hastalıkları:

Yaygın olmayan: Palpitasyon, sinüs bradikardi, ventriküler ekstrasistoller.

Vasküler hastalıkları:

Yaygın olmayan: Sıcak basması, hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Disfoni, epistaksis, nazal konjesyon.

Gastrointestinal hastalıkları:

Yaygın: Abdominal distansiyon, abdominal ağrı, ishal, şişkinlik, bulantı, kusma.

Yaygın olmayan: Gastrit*, abdominal rahatsızlık, üst abdominal ağrı, karında hassasiyet, anorektal rahatsızlık, konstipasyon, ağız kuruluğu, dispepsi, erüktasyon, gastroözofajiyal reflü hastalığı, odinofaji (ağrılı yutma), akut pankreatit, peptik ülser, rektal hemoraji, mide rahatsızlığı.

Hepato-biliyer hastalıkları:

Yaygın olmayan: Hepatit*.

Deri ve deri altı hastalıkları:

Yaygın: Döküntü.

Yaygın olmayan: Akne, alopesi, akneiform dermatit, cilt kuruluğu, eritem, hiperhidrozis, edinilmiş lipodistrofi, lipohipertrofi, prurigo, kaşıntı, generalize prurit, maküler döküntü, makülo-papüler döküntü, pruritik döküntü, deri lezyonu, kseroderma.

Bilinmiyor: Stevens- Johnson sendromu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın olmayan: Artralji, artrit, sırt ağrısı, lumbarizasyon, kas-iskelet ağrısı, miyalji, boyun ağrısı, ekstremitelerde ağrı, tendinit.

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği*, interstisyel nefrit, nefrolitiazis, noktüri, böbrek kisti.

Üreme sistemi ve göğüs bozuklukları:

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon, jinekomasti, menopozal semptomlar.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Asteni, bitkinlik.

Yaygın olmayan: Göğüs rahatsızlığı, titreme, yüzde ödem, yağ dokusunda artış, gergin hissetme, kırıklık, periferik ödem, ağrı, pireksi.

Araştırmalar:

Yaygın: Alanin aminotransferaz artışı, atipik lenfositler, aspartat aminotransferaz artışı, kan trigliseritlerinde artış.

Yaygın olmayan: Tam nötrofil sayımında azalma, alkali fosfataz artışı, kan amilaz artışı, kan bilirubin artışı, kan kolesterol artışı, kan kreatinin artışı, kan glukoz artışı, kan üre nitrojen artışı, kreatin fosfokinaz artışı, açlık kan şekerinde artış, idrarda glukoz görülmesi, yüksek densiteli lipoproteinlerde artış, lipaz artışı, düşük densiteli lipoproteinlerde artış, trombosit sayısında azalma, idrarda alyuvar görülmesi, bel çevresinde artış, kilo artışı, akyuvar hücre sayısında azalma.

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar:

Yaygın olmayan: Kaza ile aşırı doz alma durumu*.

*En az bir ciddi istenmeyen reaksiyon içerenler.

ISENTRESS 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 ISENTRESS alan gruplarda ve karşılaştırma ilaçları alan hastalarda benzerdi.

ISENTRESS ile tedavi edilen hastalarda evre 2-4 kreatin kinaz laboratuvar anormallikleri gözlenmiştir. Miyopati ve rabdomiyoliz bildirilmiştir ancak bu olaylar ile ISENTRESS arasındaki ilişki bilinmemektedir. 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).

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

Başlangıçtaki karaciğer fonksiyon testleri üst normal sınırın 5 katını aşmadıkça, faz III çalışmalara eş zamanlı kronik (akut hariç) aktif hepatit B ve/veya hepatit C virüs enfeksiyonu olan tedavi deneyimli hastaların (N = 113/699 veya %16.2; HBV= %6 , HCV= %9, HBV+HCV = %1) ve tedavi deneyimsiz hastaların (N = 34/563 veya %6; HBV=%4.1, HCV=%2.1, HBV+HCV=%0.2) katılmasına izin verilmiştir. Genel olarak, eş zamanlı hepatit B ve/veya hepatit C virüs enfeksiyonu olan hastalarda ISENTRESS'in güvenlilik profili eş zamanlı hepatit B ve/veya hepatit C virüs enfeksiyonu olmayan hastalarla benzerdi ancak AST ve ALT anormalliklerinin oranları her iki tedavi grubunda eş zamanlı hepatit B ve/veya hepatit C virüs enfeksiyonu olan hasta alt grubunda biraz daha yüksekti. 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 ISENTRESS ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %26, %27 ve %12'sinde görülürken, ISENTRESS ile tedavi edilen diğer tüm hastaların sırasıyla %9, %8 ve %7'sinde görülmüştür. 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 ISENTRESS ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %17, %22 ve %11'inde görülürken, ISENTRESS ile tedavi edilen diğer tüm hastaların sırasıyla %4, %5 ve %3'ünde görülmüştür.

Pazarlama sonrası deneyim:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Trombositopeni.

Psikiyatrik hastalıklar:

Anksiyete, depresyon (özellikle daha önceden psikiyatrik hastalık geçmişi olan hastalarda), intihar düşüncesi, intihar davranışı, paranoya.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Döküntü, Stevens-Johnson sendromu.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

ISENTRESS 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. ISENTRESS'in diyalizle uzaklaştırılma derecesi bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviral, Diğer Antiviraller
ATC kodu: J05AX08

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. İntegrasin 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

Raltegravirin 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.

Rezistans

Raltegravirin başarısız olduğu hastalardan izole edilen virüslerin çoğunda 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. Ön veriler raltegravir ile diğer integras inhibitörleri arasında en azından bir ölçüde çapraz direnç potansiyeli olduğunu göstermektedir.

Klinik deneyim

Tedavi deneyimli hastalarda yürütülen iki çift-kör, plasebo-kontrollü, 48 haftalık çalışmanın ve tedavi deneyimsiz hastalarda yürütülen bir çift-kör, aktif-kontrollü, 48 haftalık çalışmanın güvenilirlik ve etkinlik verilerine dayanmaktadır.

ISENTRESS'in etkililiğine ilişkin kanıtlar, antiretroviral tedavi deneyimli, HIV-1 enfeksiyonlu erişkin hastalarda devam eden iki randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmanın (BENCHMRK 1 ve BENCHMRK 2, Protokol 018 ve 019) 48 haftalık verilerinin analizlerine ve antiretroviral tedavi deneyimi olmayan HIV-1 enfeksiyonlu erişkin hastalarda devam eden randomize, çift-kör, aktif-kontrollü bir çalışmanın (STARTMRK, Protokol 021) 48 haftalık verilerinin analizine dayanır.

Bu etkililik sonuçları antiretroviral tedavi deneyimli HIV-1 enfeksiyonlu erişkin hastalarda yürütülen randomize, çift-kör, kontrollü bir doz saptama çalışmasının (Protokol 004) 96 hafta analiziyle desteklenmiştir.

Etkinlik

Tedavi deneyimli hastalar

BENCHMRK 1 ve BENCHMRK 2 (devam eden çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmalar) optimize edilmiş mevcut tedavi (OEMT) ile birlikte günde iki kez 400 mg ISENTRESS'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 ISENTRESS 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. hafta analizlerinin sonuçları

Birleştirilmiş BENCHMRK 1 ve BENCHMRK 2 çalışmalarında ISENTRESS 400 mg b.i.d. (önerilen doz) alan hastaların 48. hafta sonuçları Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2
48. Haftadaki Etkinlik Sonuçları

BENCHMRK 1 ve 2 (Birleştirilmiş) Parametre	ISENTRESS 400 mg b.i.d. + OEMT (N= 462)	Plasebo + OEMT (N=237)
Yüzde HIV-RNA < 400 kopya/ml (%95 GA)		
Tüm hastalar [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)
Başlangıçtaki Özellikler [‡]		
HIV-RNA > 100,000 kopya/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)
≤ 100,000 kopya/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)
CD4 sayısı ≤ 50 hücre /mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)
> 50 ve ≤ 200 hücre/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)
> 200 hücre/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)
Duyarlılık skoru (GDS) [§]		
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)
2 ve üzeri	84 (77, 89)	65 (52, 76)
Yüzde HIV-RNA < 50 kopya/ml (%95 GA)		
Tüm hastalar [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)
Başlangıçtaki Özellikler [‡]		
HIV-RNA > 100,000 kopya/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)
≤ 100,000 kopya/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)
CD4 sayısı ≤ 50 hücre /mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)
> 50 ve ≤ 200 hücre/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)
> 200 hücre/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)
Duyarlılık skoru (GDS) [§]		
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)
2 ve üzeri	75 (68, 82)	59 (46, 71)
Ortalama CD4 Hücre Değişimi (%95 GA), hücre/mm ³		

Tüm hastalar [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)
Başlangıçtaki Özellikler [‡]		
HIV-RNA > 100,000 kopya/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)
≤ 100,000 kopya/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)
CD4 sayısı ≤ 50 hücre /mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)
> 50 ve ≤ 200 hücre/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)
> 200 hücre/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)
Duyarlılık skoru (GDS) [§]		
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)
2 ve üzeri	125 (105, 144)	76 (48, 103)

[†] Çalışmayı tamamlayamayan 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 <400 ve 50 kopya/mL için ileri taşındı. Ortalama CD4 değişikliklerinde, virolojik başarısızlıklar için başlangıçın ileri taşınması kullanıldı.

[§] 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.

Raltegravir 16. haftada hastaların %61.7'sinde, 48. haftada hastaların %62.1'inde HIV-RNA < 50 kopya/ml'nin virolojik yanıtını (tamamlama=başarısızlık yaklaşımı olmadan) başarmıştır. Bazı hastalarda 16 ila 48. haftalar arasında viral rebound olmuştur. Başarısızlıkla ilişkili faktörler başlangıçtaki yüksek viral yük ve en az bir potent aktif ajan içermeyen OEMT'dir.

Raltegravire geçiş

SWITCHMRK 1 ve 2 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 raltegravirin 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 ile birlikte günde iki kez 400 mg ISENTRESS'in güvenliliğini ve antiretroviral aktivitesini gece yatmadan önce uygulanan efavirenz 600 mg'ye göre değerlendirmektedir. Randomizasyon tarama dönemindeki HIV RNA düzeyine (≤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 ISENTRESS alan grupta ve gece yatmadan önce efavirenz 600 mg alan gruptaki hastaların demografik (cinsiyet, yaş ve ırk) ve başlangıç özellikleri benzerdi.

48. hafta analizlerinin sonuçları

Primer etkililik son noktasında; 48. haftada HIV RNA < 50 kopya/ml'ye ulaşan hastaların oranı ISENTRESS alan grupta 241/280 (%86.1) ve efavirenz alan grupta 230/281'di (%81.9). Tedavi

farkı (ISENTRESS – efavirenz) %4.2 ve %95 güven aralığı (-1.92, 10.32)'ydi; bu sonuç ISENTRESS'in efavirenzden daha kötü olmadığını kanıtlamıştır (daha kötü olmama (non-inferiorite) p-değeri < 0.001). STARTMRK çalışmasında önerilen ISENTRESS dozunu (günde iki kez 400 mg) alan hastaların 48. hafta sonuçları Tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3
48. Haftadaki Etkinlik Sonuçları

STARTMRK Çalışması Parametre	ISENTRESS 400 mg b.i.d. (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)
Başlangıçtaki Özellikler [‡]		
HIV-RNA > 100,000 kopya/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)
≤ 100,000 kopya/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)
CD4 sayısı ≤ 50 hücre /mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)
> 50 ve ≤ 200 hücre/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)
> 200 hücre/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)
Viral Alt Tip Clade B	90 (85,94)	89 (83, 93)
Clade B olmayan	96 (87, 100)	91 (78, 97)
Ortalama CD4 Hücre Değişimi (%95 GA), hücre/mm³		
Tüm hastalar [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)
Başlangıçtaki Özellikler [‡]		
HIV-RNA > 100,000 kopya/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)
≤ 100,000 kopya/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)
CD4 sayısı ≤ 50 hücre /mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)
> 50 ve ≤ 200 hücre/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)
> 200 hücre/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)
Viral Alt Tip Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)
Clade B olmayan	189 (153, 225)	156 (121, 190)
[†] 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. ISENTRESS ve efavirenz emtrisitabin (+) tenofovir ile birlikte uygulanmıştır.		

Uzun dönemdeki sonuçlar

Tedavi deneyimi olmayan hastalarda günde iki kez 400 mg ISENTRESS + lamivudin ve tenofovirin 96 haftaya kadar uzun dönemdeki etkinlik verileri Faz II doz saptama çalışmasından (Protokol 004) elde edilmiştir. Tedavinin 96. haftasının sonuna kadar, günde iki kez 400 mg ISENTRESS alan grubun %84'ü HIV-1 RNA < 400 kopya/ml düzeyini korurken, %83'ü HIV-1 RNA < 50 kopya/ml düzeyini de korudu. CD4 hücre sayısında ortalama artış ISENTRESS alan grupta +221 hücre/mm³'dü.

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 $C_{12 \text{ saat}}$ 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 $C_{12 \text{ saat}}$ değerinde hafif birikim bulguları vardır. Raltegravirin mutlak biyoyararlanımı belirlenmemiştir.

ISENTRESS gıdalarla birlikte veya bağımsız olarak uygulanabilir. Öncü güvenilirlik 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.

Metabolizma ve Atılım

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 gözlendiği 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. İzoforma seçici kimyasal inhibitörler ve cDNA ile ekspres edilen UDP-glukuronoziltransferazların (UGT) kullanıldığı çalışmalar UGT1A1'in raltegravir glukuronidinin oluşumundan sorumlu ana enzim olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, 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 saat}'in geometrik ortalama oranı 1.91'dir (1.43, 2.55). Genetik polimorfizm nedeniyle UGT1A1 aktivitesi azalmış hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatri:

Pediyatrik hastalarda raltegravirin farmakokinetikleri belirlenmemiştir.

Yaşlılar:

İncelenen yaş aralığında yaşın raltegravirin farmakokinetik değerleri üzerinde klinik yönden anlamlı hiçbir etkisi yoktur (aralık: 19 - 71 yaş; az sayıda (8) 65 yaş üzeri hasta).

Cinsiyet, ırk, vücut kütle indeksi:

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. 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 b.i.d. 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 b.i.d. klinik doza benzerdir. Mutajenite ve klastojeniteyi değerlendirmek için yapılan standart genotoksisite çalışmaları negatif olarak bulunmuştur.

Gelişim Toksikitesi

Raltegravir sıçanlarda ve tavşanlardaki gelişimsel toksisite çalışmalarında teratojenik değildir. İnsanlarda günde iki kez 400 mg ile maruz kalımın yaklaşık 4.4 katına (EAA₀₋₂₄ saat değerine göre) maruz kalan dişi sıçanların yavrularında fazladan kaburga sayısı insidansında hafif bir artış gözlenmiştir. İnsanlarda günde iki kez 400 mg ile maruz kalımın yaklaşık 3.4 katı (EAA₀₋₂₄ saat değerine göre) 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
Laktoz monohidrat
Dibazik anhidr kalsiyum fosfat
Hipromelloz 2208
Poloksamer 407
Sodyum stearil fumarat
Magnezyum stearat
Polivinil alkol
Titanyum dioksit (E 171)
Polietilen glikol 3350
Talk (E 553b)
Kırmızı demir oksit (E 172)
Siyah demir oksit (E 172)

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocukların açamayacağı tipte polipropilen kapaklı 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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Astoria Kuleleri
No:127 B Blok Kat:8 Esentepe 34394 - İSTANBUL
Tel : 0212 336 10 00
Faks : 0212 215 27 33

8. RUHSAT NUMARASI

133/12

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.06.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ