

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ралтегравир Зентива 600 mg филмирани таблетки
Raltegravir Zentiva 600 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Рег. №	20250243
Разрешение №	69769, 22-08-2025
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа ралтегравир (*raltegravir*) (като калиева сол) еквивалентен на 600 mg ралтегравир.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Жълта, с овална форма, размери 9,3 mm x 19 mm, филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно означение "C30" от едната страна и "600" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ралтегравир Зентива е показан в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечението на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV-1) при възрастни и педиатрични пациенти с телесно тегло поне 40 kg (вж. точки 4.2, 4.4, 5.1 и 5.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Ралтегравир Зентива трябва да се използва в комбинация с други активни антиретровирусни терапии (АРТ) (вж. точки 4.4 и 5.1).

Възрастни и педиатрична популация

При възрастни и педиатрични пациенти (с телесно тегло поне 40 kg) препоръчителната доза е 1 200 mg (две таблетки от 600 mg) веднъж дневно за нелекувани пациенти или пациенти, потисната вирусна репликация с първоначална схема на лечение с ралтегравир 400 mg два пъти дневно.

Налични допълнителни лекарствени форми и количества на активното вещество:

Ралтегравир се предлага и под формата на таблетка от 400 mg за употреба два пъти дневно при HIV инфектирани възрастни или деца и юноши с тегло поне 25 kg. Таблетките от 400 mg не трябва да се използва за прилагане на доза от 1 200 mg веднъж дневно. Ралтегравир Зентива се предлага само под формата на таблетки от 600 mg. Ако е необходима алтернативна доза, трябва да се използват други продукти на ралтегравир, предлагащи такава опция.

Старческа възраст

Има ограничена информация относно употребата на ралтегравир при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2). Ето защо в тази популация Ралтегравир Зентива трябва да се използва с повишено внимание.



Бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с леко до средно чернодробно увреждане. Безопасността и ефикасността на ралтегравир не са установени при пациенти с тежки подлежащи чернодробни нарушения. Следователно Ралтегравир Зентива трябва да се използва внимателно при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Ралтегравир Зентива 600 mg филмирани таблетки не трябва да се използва при деца с тегло по-малко от 40 kg.

Начин на приложение

Перорално приложение

Ралтегравир Зентива 600 mg таблетки могат да се прилагат със или без храна, като доза от 1 200 mg веднъж дневно.

Таблетките не трябва да се дъвчат, разтрошават или разделят, поради очаквани промени във фармакокинетичния профил.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при прием

Обща информация

Пациентите трябва да бъдат осведомени, че настоящата антиретровирусна терапия не води до излекуване от HIV и няма доказан ефект относно предотвратяването на риска от предаване на HIV на други индивиди по кръвен път.

Ралтегравир има относително ниска генетична бариера по отношение на резистентност. Поради това, когато е възможно, ралтегравир трябва да се прилага с две други активни АРТ, за да се намали до минимум възможността за вирусологичен неуспех и развитие на резистентност (вж. точка 5.1).

При нелекувани пациенти, данните от клинични изпитвания относно използването на ралтегравир са ограничени до прилагането на комбинация с два нуклеотидни инхибитора на обратната транскриптаза (НИОТ) (емтрицитабин и тенофовир дизопроксил).

Депресия

Съобщава се депресия, включително суицидна идеация и суицидно поведение, особено при пациенти с анамнеза за депресия или психично заболяване. Трябва да се внимава при пациенти с анамнеза за депресия или психично заболяване.

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на ралтегравир не са установени при пациенти с тежки подлежащи чернодробни нарушения. Следователно ралтегравир трябва да се използва внимателно при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).



Пациенти с предходна чернодробна дисфункция, включително хроничен хепатит, имат повишена честота на нарушенията на чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и трябва да бъдат проследявани в съответствие със стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението.

При пациенти с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия съществува повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции.

Остеонекроза

Въпреки, че етиологията се счита за мултифакторна (включително употреба на кортикостероиди, употреба на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), докладвани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или продължително излагане на комбинирана антиретровирусна терапия. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако получат болки в ставите, скованост в ставите или затруднено движение.

Синдром на имунно реактивиране

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имуен дефицит, при започването на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да възникне възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено тези реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Релевантни примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (известна преди като *Pneumocystis carinii*). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат преценявани и когато е необходимо да се назначи лечение.

В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, съобщаваното време до настъпването варира и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Атазанавир

Едновременното приложение на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с атазанавир води до повишени плазмени нива на ралтегравир, затова едновременното приложение не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Типранавир/ритонавир

Едновременното приложение на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с типранавир/ритонавир може да доведе до понижение на ралтегравир чрез ниските плазмени нива, затова не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.5).

Антиациди

Едновременното приложение на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с калциев карбонат и алуминий/магнезий, съдържащи антиациди, води до понижаване на плазмените нива на ралтегравир. Едновременното приложение на ралтегравир с антиациди, съдържащи алуминий и/или магнезий не се препоръчва (вж. точка 4.5).



Силни индуктори на лекарство-метаболизиращи ензими

Силни индуктори на лекарство-метаболизиращи ензими (напр. рифампицин) не са проучвани с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно, но могат да доведат до понижаване на най-ниските плазмени нива на ралтегравир. Затова едновременното приложение с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно не се препоръчва.

Миопатия и рабдомиолиза

Съобщени са случаи на миопатия и рабдомиолиза. Да се използва с внимание при пациенти с анамнеза за миопатия или рабдомиолиза или с настоящи предразполагащи фактори, включително прием на други лекарствени продукти, свързани с тези състояния (вж. точка 4.8).

Тежки кожни реакции и реакции на свръхчувствителност

Има съобщения за тежки, потенциално животозастрашаващи и фатални кожни реакции при пациенти, приемащи ралтегравир, в повечето случаи едновременно с други лекарствени продукти, свързани с такива реакции. Те включват случаите на синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Реакции на свръхчувствителност също се съобщават и се характеризират с обрив, конституционални находки и понякога органна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност. Веднага прекратете приема на ралтегравир и други подозирани средства, ако се развият признаци или симптоми на тежки кожни реакции или реакции на свръхчувствителност (включващи, но не ограничаващи се до тежък обрив или обрив придружен от треска, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, лезии в устата, конюнктивит, едем на лицето, хепатит, еозинофилия, ангиоедем). Клиничното състояние, включително чернодробните аминотрансфери, трябва да бъдат проследявани и да се започне подходяща терапия. Отлагане на спирането на лечението с ралтегравир или други подозирани средства след началото на тежкия обрив може да доведе до животозастрашаваща реакция.

Обрив

Обрив се среща по-често при пациенти, провеждали лечение със схеми, съдържащи ралтегравир и дарунавир, в сравнение с пациенти, получаващи ралтегравир без дарунавир или дарунавир без ралтегравир (вж. точка 4.8).

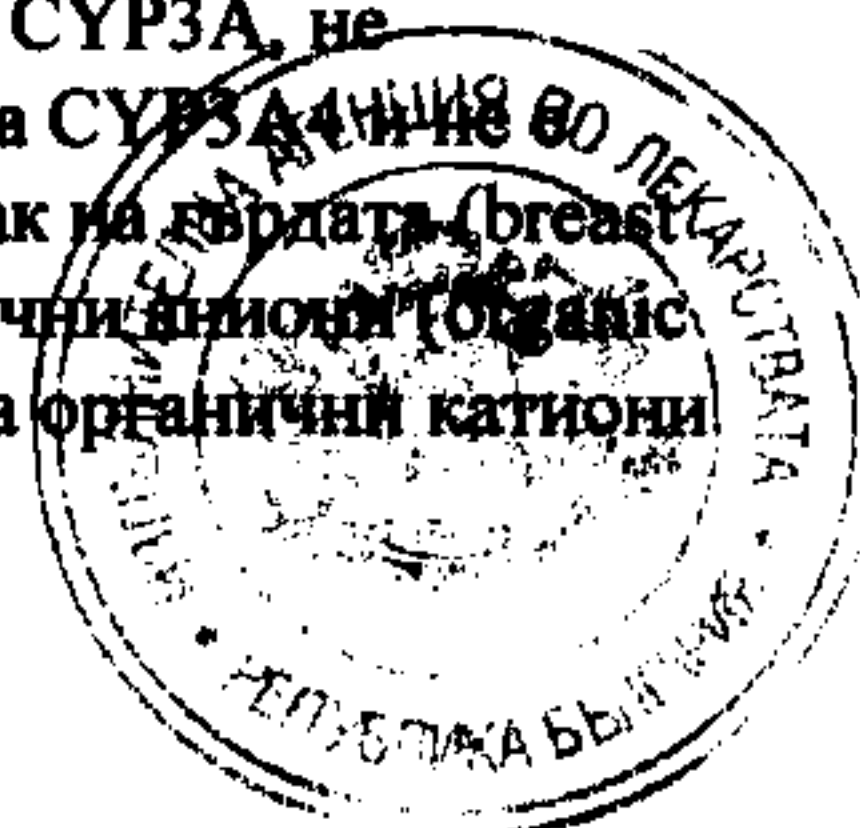
Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro ралтегравир е слаб инхибитор на транспортера на органични аниони (TOA, organic anion transporter - OAT) 1 (IC_{50} от 109 μ M) и OAT3 (IC_{50} от 18,8 μ M). Препоръчва се повишено внимание, когато се прилага едновременно ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с чувствителни OAT1 и/или OAT3 субстрати.

In vitro проучвания показват, че ралтегравир не е субстрат на цитохром P450 (CYP) ензимите, не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A, не инхибира UDP глюкуронозил-трансферазите (UGTs) 1A1 и 2B7, не индуцира CYP3A4 и не е инхибитор на P-гликопротеина (P-gp), на протеина на резистентност към рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP), на полипептидите, транспортиращи органични аниони (organic anion-transporting polypeptides, OATP) 1B1, OATP1B3, на транспортерите на органични катиони



(organic cation transporters, OCT)1 и OCT2 или мултилекарствения и токсин-екструдирещ протеин (multidrug and toxin extrusion proteins, MATE)1 и MATE2-K. Въз основа на тези данни, не се очаква ралтегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на тези ензими или транспортери.

Според *in vitro* и *in vivo* проучвания, ралтегравир се елиминира основно чрез метаболитния път на UGT1A1-медирано глюкурониране.

Наблюдавани са значителни интер- и интраиндивидуални колебания във фармакокинетиката на ралтегравир.

Ефект на ралтегравир върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

При проучвания върху лекарствени взаимодействия, провеждани с използването на ралтегравир 400 mg два пъти дневно, ралтегравир не е имал клинично значим ефект върху фармакокинетиката на етравирин, маравирок, тенофовир дизопроксил, хормонални контрацептиви, метадон или мидазолам. Тези констатации могат да се разпрострат за ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно, като не се изисква корекция на дозата на тези средства.

При някои проучвания, едновременното приложение на ралтегравир 400 mg таблетки два пъти дневно с дарунавир е довело до леко, но клинично незначимо понижаване на плазмените концентрации на дарунавир. Въз основа на размера на ефекта, видян при ралтегравир 400 mg таблетки два пъти дневно, се очаква, че ефектът на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно върху плазмените концентрации на дарунавир не изглежда да е клинично значим.

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на ралтегравир

Индуктори на лекарство-метаболизиращите ензими

Влиянието на лекарствени продукти, които са силни индуктори на UGT1A1 (напр. рифампицин) върху ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно е неизвестно, но едновременното приложение е вероятно да намали най-ниските нива на ралтегравир, въз основа на намалените концентрации, наблюдавани с ралтегравир 400 mg два пъти дневно. Затова едновременното приложение с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно не се препоръчва. Влиянието на други силни индуктори на лекарство-метаболизиращите ензими, като фенитоин и фенобарбитал, върху UGT1A1 е неизвестно. Затова едновременното приложение с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно не е препоръчително. При проучвания върху лекарствени взаимодействия, ефавиренц няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно. Затова по-слаби индуктори (напр. ефавиренц, невирапин, рифабутин, глюкокортикостероиди, жълт кантарион, пиоглитазон) могат да бъдат използвани с препоръчителната доза ралтегравир.

Инхибитори на UGT1A1

Едновременното приложение на атазанавир с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно, значително повишава плазмените нива на ралтегравир; поради това не се препоръчва едновременно приложение на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно и атазанавир.

Антиациди

Едновременното приложение на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с антиациди, съдържащи алуминий и/или магнезий и калциев карбонат, е вероятно да доведе до клинично значимо понижаване на най-ниските плазмени нива на ралтегравир. Въз основа на тези находки, едновременното приложение на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с антиациди, съдържащи алуминий и/или магнезий и калциев карбонат не се препоръчва.



Средства, които повишават рН на стомаха

Популационният фармакокинетичен анализ от ONCEMRK (Протокол 292) показва, че едновременното приложение на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с с инхибитори на протонната помпа (ИПП) или H₂-блокери не води до статистически значими промени във фармакокинетиката на ралтегравир. Сравними резултати за ефикасност и безопасност са получени при отсъствие или наличие на тези стомашни рН-променящи агенти. Въз основа на тези данни инхибиторите на протонната помпа и H₂ блокери могат да се прилагат едновременно с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно.

Допълнителни съображения

Няма проведени проучвания за оценка на лекарственото взаимодействие на ритонавир, типранавир/ритонавир или етравирин с ралтегравир 1 200 mg (2 x 600 mg) веднъж дневно. Докато степента на промяна в експозицията на ралтегравир 400 mg два пъти дневно от ритонавир или етравирин е малка, влиянието на типранавир/ритонавир е голямо (GMR C_{trough}=0,45; GMR AUC=0,76). Едновременното приложение на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно и типранавир/ритонавир не се препоръчва.

Предидни проучвания на ралтегравир 400 mg два пъти дневно показват, че едновременното приложение на тенофовир дизопроксил (компонент на комбинация емтрицитабин/тенофовир дизопроксил) увеличава експозицията на ралтегравир. Установено е, че емтрицитабин/тенофовир дизопроксил увеличава бионаличността на ралтегравир 1,200 mg веднъж дневно с 12%, но неговото въздействие не е клинично значимо. Затова едновременното приложение на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно е позволено.

Всички проучвания на взаимодействието са проведени при възрастни.

Обширни проучвания за взаимодействия са проведени с ралтегравир 400 mg два пъти дневно и ограничен брой проучвания за взаимодействия са проведени с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно,

Таблица 1 показва всички налични данни от проучването на взаимодействието заедно с препоръки за едновременно приложение.

Таблица 1

Данни за фармакокинетични взаимодействия

Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА		
Протеазни инхибитори (ПИ)		
атазанавир/ритонавир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 41% ралтегравир C _{12hr} ↑ 77% ралтегравир C _{max} ↑ 24% (инхибиране на UGT1A1)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно).
атазанавир (ралтегравир 1 200 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↑ 67% ралтегравир C _{24hr} ↑ 26% ралтегравир C _{max} ↑ 16% (инхибиране на UGT1A1)	Едновременното приложение на ралтегравир (1 200 mg веднъж дневно) не се препоръчва.
типранавир/ритонавир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 24% ралтегравир C _{12hr} ↓ 55% ралтегравир C _{max} ↓ 18% (индукция на UGT1A1)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно).

	Екстраполация от проучване за 400 mg два пъти дневно	Едновременното приложение на ралтегравир (1 200 mg веднъж дневно) не се препоръчва
Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ)		
ефавиренц (ралтегравир 400 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↓ 36% ралтегравир C _{12h} ↓ 21% ралтегравир C _{max} ↓ 36% (индукция на UGT1A1)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно).
ефавиренц (ралтегравир 1 200 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↓ 14% ралтегравир C _{24h} ↓ 6% ралтегравир C _{max} ↓ 9% (индукция на UGT1A1)	
етравирин (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 10% ралтегравир C _{12h} ↓ 34% ралтегравир C _{max} ↓ 11% (UGT1A1 индукция) етравирин AUC ↑ 10% етравирин C _{12h} ↑ 17% етравирин C _{max} ↑ 4%	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно) или етравирин.
Нуклеозидни/тидни инхибитори на обратната транскриптаза		
Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
тенофовир дизопроксил (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 49% ралтегравир C _{12h} ↑ 3% ралтегравир C _{max} ↑ 64% (механизма на взаимодействието не е известен) тенофовир AUC ↓ 10% тенофовир C _{24h} ↓ 13% тенофовир C _{max} ↓ 23%	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно) или тенофовир дизопроксил.
емтрицитабин и тенофовир дизопроксил (ралтегравир 1 200 mg (2 x 600 mg) веднъж дневно)	Population PK анализи показват, че ефектът от емтрицитабин / тенофовир дизопроксил върху фармакокинетиката на ралтегравир е минимална (12 % увеличение на сходна бионаличност) и не е статистически или клинично значима. (Неизвестен механизъм на взаимодействие)	
CCR5 инхибитори		
маравирок (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 37% ралтегравир C _{12h} ↓ 28% ралтегравир C _{max} ↓ 33% (неизвестен механизъм на	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно) или маравирок.

	взаимодействие) маравирук AUC ↓ 14% маравирук C _{12h} ↓ 10% маравирук C _{max} ↓ 21%	
АНТИМИКРОБНИ		
<i>Антимикобактериални</i>		
рифампицин (ралтегравир 400 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↓ 40% ралтегравир C _{12h} ↓ 61% ралтегравир C _{max} ↓ 38% (индукция на UGT1A1)	Рифампицин намалява плазмените нива на ралтегравир. Ако едновременното приложение с рифампицин не може да се избегне, може да се обмисли удвояване на дозата на ралтегравир (400 mg два пъти дневно).
	Екстраполация от проучване за 400 mg два пъти дневно	Едновременното приложение на ралтегравир (1 200 mg веднъж дневно) не се препоръчва
Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
СЕДАТИВНИ		
мидазолам (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	мидазолам AUC ↓ 8% мидазолам C _{max} ↑ 3%	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно) или мидазолам. Тези резултати показват, че ралтегравир не е индуктор или инхибитор на CYP3A4 и следователно не се очаква ралтегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4.
АНТИАЦИДИ, СЪДЪРЖАЩИ МЕТАЛНИ КАТИОНИ		
антиацид, съдържащ алуминиев и магнезиев хидроксид (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 49% ралтегравир C _{12h} ↓ 63% ралтегравир C _{max} ↓ 44% <u>2 часа преди приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 51% ралтегравир C _{12h} ↓ 56% ралтегравир C _{max} ↓ 51% <u>2 часа след приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 30% ралтегравир C _{12h} ↓ 57% ралтегравир C _{max} ↓ 24%	



	<u>6 часа преди приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 13% ралтегравир $C_{12\text{ h}}$ ↓ 50% ралтегравир C_{max} ↓ 10% <u>6 часа след приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 11% ралтегравир $C_{12\text{ h}}$ ↓ 49% ралтегравир C_{max} ↓ 10% (хелатиране на метални катиони)	Антиациди, съдържащи алуминий и магнезий понижават плазмените нива на ралтегравир. Не се препоръчва едновременното приложение на ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно) с антиациди, съдържащи алуминий и/или магнезий.
антиацид, съдържащ алуминиев / магнезиев хидроксид (ралтегравир 1 200 mg единична доза).	<u>12 часа след приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 14% ралтегравир $C_{12\text{ h}}$ ↓ 58% ралтегравир C_{max} ↓ 14% (хелатиране на метални катиони)	
Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
антиацид, съдържащ калциев карбонат (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 55% ралтегравир $C_{12\text{ h}}$ ↓ 32% ралтегравир C_{max} ↓ 52% (хелатиране на метални катиони)	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир (400 mg два пъти дневно).
антиацид, съдържащ калциев карбонат (ралтегравир 1 200 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↓ 72% ралтегравир $C_{12\text{ h}}$ ↓ 48% ралтегравир C_{max} ↓ 74% <u>12 часа след приема на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 10% ралтегравир $C_{24\text{ h}}$ ↓ 57% ралтегравир C_{max} ↓ 2% (хелатиране на метални катиони)	Едновременното приложение на ралтегравир (1 200 mg веднъж дневно) не се препоръчва.
Други МЕТАЛНИ КАТИОНИ		
Железни соли	Очаквано: Ралтегравир AUC ↓ (хелатиране на метални катиони)	Прилагани едновременно се очаква железните соли да понижат плазмените нива на ралтегравир; приемането на железни соли поне два часа след прилагането на ралтегравир може да позволи този ефект да се ограничи.
H2 БЛОКЕРИ И ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА		
омепразол (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 37% ралтегравир $C_{12\text{ h}}$ ↑ 24% ралтегравир C_{max} ↑ 51% (повишена разтворимост)	



фамотидин (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 44% ралтегравир C _{12 h} ↑ 6% ралтегравир C _{max} ↑ 60% (повишена разтворимост)	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно)
средства, които променят рН на стомаха: инхибитори на протонната помпа (напр. омепразол), H ₂ -блокери (напр. фамотидин, ранитидин, циметидин) (ралтегравир 1 200 mg)	Population PK анализи показват, че ефектът от средства, които променят рН на стомаха върху фармакокинетиката на ралтегравир е минимална (8.8 % намаление на сходна бионаличност) и не е статистически или клинично значима. (Повишена лекарствена разтворимост)	
ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
Етинилестрадиол Норелгестромин (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	Етинилестрадиол AUC↓ 2% Етинилестрадиол C _{max} ↑ 6% Норелгестромин AUC ↑ 14% Норелгестромин C _{max} ↑ 29%	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно) или хормоналния контрацептив (на базата на естроген и/или прогестерон)
ОПИОИДНИ АНАЛГЕТИЦИ		
метадон (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	метадон AUC ↔ метадон C _{max} ↔	Не се налага корекция на дозата на ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно) или метадон.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно при бременни жени. Голям обем данни за бременни жени (за изхода на повече от 1 000 проспективно проследени случая на бременност) с експозиция на ралтегравир 400 mg два пъти дневно през първия триместър не показват малформативна токсичност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Неголям обем данни за бременни жени (за изхода от 300 до 1000 проспективно проследени случая бременност) с експозиция на ралтегравир 400 mg два пъти дневно през втория и/или третия триместър не показват повишен риск от фетална/неонатална токсичност.

Ралтегравир 1 200 mg не се препоръчва по време на бременност.

Регистър на бременни, на които е приложено антиретровирусно средство

За проследяване на последствията при майката и фетуса при пациентки, на които е прилаган ралтегравир по време на бременност, е създаден Регистър на бременни, на които е приложено антиретровирусно средство. Към лекарите е отправена молба да регистрират пациентките в този регистър.



По правило, при вземане на решение да се прилагат антиретровирусни средства за лечение на HIV инфекция при бременни и съответно да се намали риска от вертикално предаване на HIV на новороденото, трябва да се вземат предвид данните от проучвания при животни, както и клиничния опит при бременни жени, за да се определи безопасността за фетуса.

Кърмене

Ралтегравир/метаболитите се екскретират в кърмата до степен, при която има вероятност за поява на ефекти при кърмени новородени/кърмачета. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на ралтегравир/метаболитите в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

При мъжки и женски плъхове при дози до 600 mg/kg/ден, водещи до експозиция 3 пъти над експозицията при препоръчителната доза при хора, не са наблюдавани ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Съобщени са случаи на замайване при някои пациенти при прилагане на лечебни схеми, съдържащи ралтегравир. Замайването може да повлияе способността на някои пациенти да шофират и работят с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

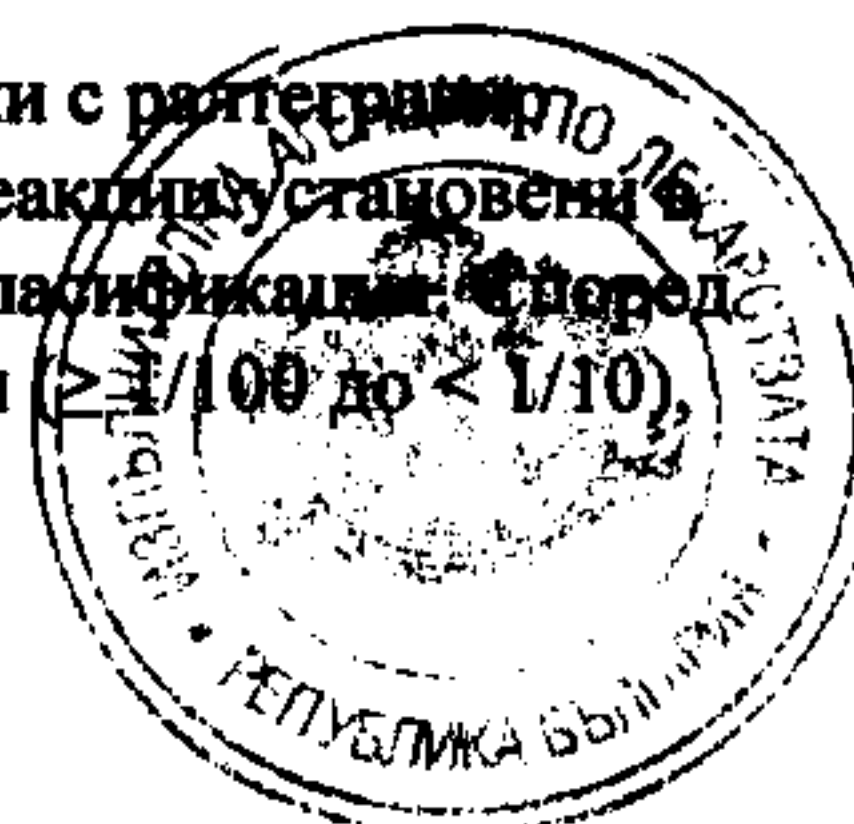
При рандомизирани клинични изпитвания ралтегравир 400 mg два пъти дневно е приложен в комбинация с фиксирани или с оптимизирани основни схеми, за лечение на нелекувани (N=547) и на лекувани възрастни (N=462), за период до 96 седмици. Допълнително 531 нелекувани възрастни са получавали ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил за период до 96 седмици. Вижте точка 5.1.

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение са главоболие, гадене и болки в корема. Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции са синдром на имунна реконституция и обрив. Честотата на преустановяване на лечението с ралтегравир поради нежелани реакции е 5 % или по-малка при клинични изпитвания.

По време на постмаркетинговата употреба на ралтегравир 400 mg два пъти дневно се съобщава за рабдомиолиза като нечеста сериозна нежелана реакция.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, счестени от изследователите за причинно-свързани с ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ), както и нежеланите реакции, установени в постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системо-органната класификация. Според честотата си, нежеланите лекарствени реакции се определят като чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),



нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) и с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни).

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции Ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)
Инфекции и инфестации	нечести	генитален херпес, фоликулит, гастроентерит, херпес симплекс, херпес вирусна инфекция, херпес зостер, грип, абсцес на лимфен възел, молускум контагиозум, назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	нечести	кожен папилом
Нарушения на кръвта и лимфната система	нечести	анемия, желязодефицитна анемия, болезнени лимфни възли, лимфаденопатия, неутропения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	нечести	синдром на имунна реконституция, лекарствена свръхчувствителност, свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	чести	понижен апетит
	нечести	кахексия, захарен диабет, дислипидемия, хиперхолестеролемия, хипергликемия, хиперлипидемия, хиперфагия, повишен апетит, полидипсия, нарушение на телесните мазнини
Психични нарушения	чести	абнормни сънища, безсъние, кошмари, необичайно поведение, депресия
	нечести	психично нарушение, опит за самоубийство, тревожност, състояние на обърканост, потиснато настроение, голяма депресия, среднощно събуждане с трудно последващо заспиване, променено настроение, пристъп на паника, нарушен сън, суицидна идеация, суицидно поведение (особено при пациенти с данни за минали психични заболявания)
Нарушения на нервната система	Чести	замайване, главоболие, психомоторна хиперактивност



	нечести	амнезия, синдром на карпален тунел, нарушена познавателна способност, нарушение на вниманието, постурално замайване, дисгеузия, хиперсомния, хипоестезия, летаргия, увредена памет, мигрена, периферна невропатия, парестезия, сънливост, тензионно главоболие, тремор, лошо качество на съня
Нарушения на очите	нечести	нарушение на зрението
Нарушения на ухото и лабиринта	чести	вертиго
	нечести	шум в ушите
Сърдечни нарушения	нечести	палпитации, синусова брадикардия, камерни екстрасистоли
Съдови нарушения	нечести	горещи вълни, хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	нечести	дисфония, епистаксис, назална конгестия
Стомашно-чревни нарушения	чести	раздуване на корема, коремна болка, диария, флатуленция, гадене, повръщане, диспепсия
	нечести	гастрит, коремен дискомфорт, болка в горната коремна област, коремна болезненост, аноректален дискомфорт, запек, сухота в устата, дискомфорт в епигастриума, ерозивен дуоденит, оригване, гастроезофагеална рефлуксна болест, гингивит, глосит, одинофагия, остър панкреатит, пептична язва, ректален кръвоизлив
Хепатобилиарни нарушения	нечести	хепатит, чернодробна стеатоза, алкохолен хепатит, чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	обрив
	нечести	акне, алоpecia, акнеиформен дерматит, суха кожа, еритема, лицева атрофия, хиперхидроза, липоатрофия, придобита липодистрофия, липохипертрофия, нощни изпотявания, пруриго, сърбеж, генерализиран сърбеж, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, обрив със сърбеж, кожна лезия, уртикария, ксеродерма, синдром на Stevens-Johnson, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми, PRES

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	нечести	артралгия, артрит, болка в гърба, болка в хълбока, костно-мускулна болка, миалгия, болка в шията, остеопения, болка в крайниците, тендонит, рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	нечести	бъбречна недостатъчност, нефрит, нефролитиаза, никтурия, бъбречна киста, бъбречно увреждане, тубулоинтерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	нечести	еректилна дисфункция, гинекомастия, менопаузни симптоми
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	чести	астения, умора, пирексия
	нечести	дискомфорт в гърдите, втрисане, оток на лицето, увеличение на мастната тъкан, усещане за нервност, общо неразположение, субмандибуларно образуване, периферен оток, болка
Изследвания	чести	повишена аланин аминотрансфераза, атипични лимфоцити, повишена аспартат аминотрансфераза, повишени триглицериди в кръвта, повишена липаза, повишена панкреатична амилаза в кръвта
	нечести	намален абсолютен брой на неутрофилите, повишена алкална фосфатаза, намален албумин в кръвта, повишена кръвна амилаза, повишен кръвен билирубин, повишен холестерол в кръвта, повишен креатинин в кръвта, повишена кръвна захар, повишен уреен азот в кръвта, повишена креатининфосфокиназа, повишена кръвна захар на гладно, захар в урината, повишени липопротеини с висока плътност, повишено международно нормализирано съотношение, повишени липопротеини с ниска плътност, намален брой тромбоцити, еритроцити в урината, повишена обиколка на талията, повишено тегло, намален брой бели кръвни клетки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	нечести	инцидентно предозиране



Описание на избрани нежелани реакции

При проучвания на ралтегравир 400 mg два пъти дневно са съобщени злокачествени заболявания при вече лекувани и нелекувани пациенти, които са започнали лечение с ралтегравир заедно с други антиретровирусни средства. Видовете и честотата на отделните злокачествени заболявания са такива, каквито се очакват при популация с висока степен на имунен дефицит. Рискът от развитие на злокачествени заболявания в тези проучвания е сходен в групите на ралтегравир и в групите, получавали сравнителни продукти.

При пациенти, лекувани с ралтегравир, са наблюдавани отклонения в лабораторните резултати на креатинин киназата от степен 2-4. Съобщени са случаи на миопатия и рабдомиолиза. Да се използва с повишено внимание при пациенти, които са имали миопатия или рабдомиолиза в миналото или имат някакви предразполагащи фактори, включително прием на други лекарствени продукти, свързани с тези състояния (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване и/или продължително излагане на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата не е известна (вж. точка 4.4).

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по време на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се развие възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, съобщаваното време до настъпването варира и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

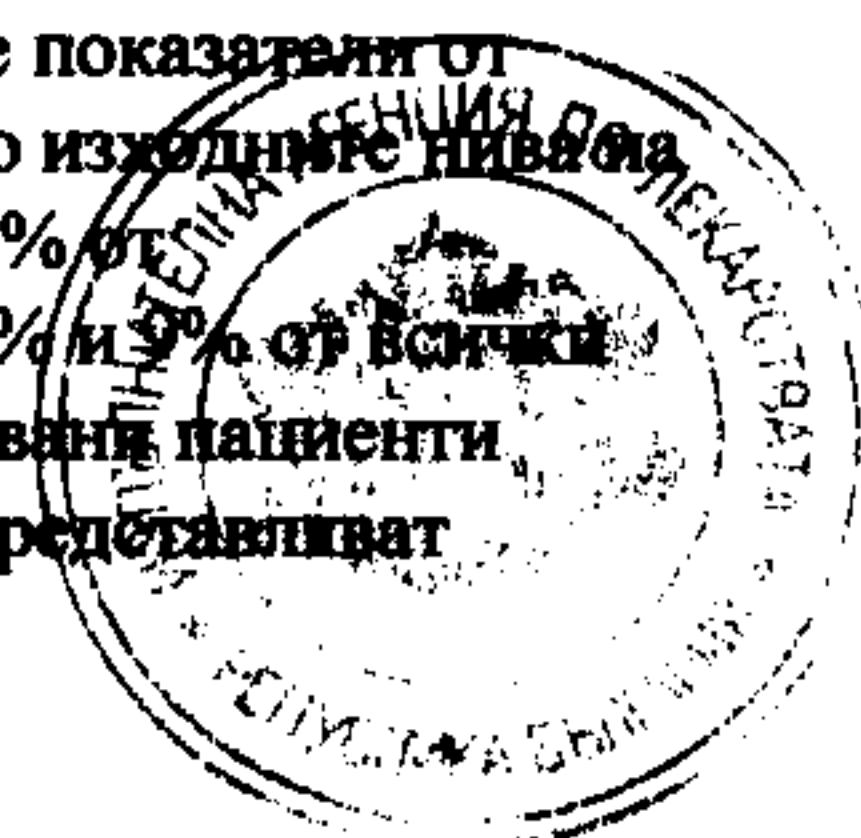
За всяка от следните клинични нежелани реакции има поне един сериозен случай: генитален херпес, анемия, синдром на имунна реконституция, депресия, психично нарушение, опит за самоубийство, гастрит, хепатит, бъбречна недостатъчност, инцидентно предозиране.

В клинични проучвания на провеждали лечение пациенти, обрив, независимо от причината, се наблюдава по-често при схемите, съдържащи ралтегравир и дарунавир, в сравнение с тези, съдържащи ралтегравир без дарунавир или дарунавир без ралтегравир. С подобна честота се появява обрив, считан от изследователя за свързан с лекарството. Коригираната спрямо експозицията честота на обрива (всички причинители) е съответно 10,9, 4,2 и 3,8 на 100 пациентогодини (ПГ), а за обрив свързан с лекарството е съответно 2,4, 1,1 и 2,3 на 100 ПГ. Наблюдаваните в клинични проучвания обриви са леки до умерени по тежест и не са свързани с прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

Пациенти, коинфектирани с хепатит В и/или с хепатит С вирус

При клинични изпитвания 79 пациенти коинфектирани с хепатит В, 84 коинфектирани с хепатит С и 8 пациенти коинфектирани с хепатит В и С са лекувани с ралтегравир в комбинация с други средства за HIV -1. Като цяло, профилът на безопасност на ралтегравир при пациенти с хепатит В и/или хепатит С коинфекция е подобен на този при пациенти без коинфекция с хепатит В и/или хепатит С, макар че честотата на отклоненията в АСАТ и АЛАТ понякога е по-висока в подгрупата на коинфектираните с хепатит В и/или хепатит С вирус.

На 96-та седмица, при вече лекувани пациенти отклонения в лабораторните показатели от степен 2 или по-висока, които представляват влошаване на степента спрямо изходните нива на АСАТ, АЛАТ или общ билирубин, възникват съответно при 29%, 34% и 13% от коинфектираните пациенти, лекувани с ралтегравир, в сравнение с 11%, 10% и 9% от всички останали лекувани с ралтегравир пациенти. На 240-та седмица, при нелекувани пациенти отклонения в лабораторните показатели от степен 2 или по-висока, които представляват



влошаване на степента спрямо изходните нива на АСАТ, АЛАТ или общ билирубин, възникват съответно при 22%, 44% и 17% от коинфектираните пациенти, лекувани с ралтегравир, в сравнение с 13%, 13% и 5% от всички останали, лекувани с ралтегравир пациенти.

Педиатрична популация

Ралтегравир Зентива 600 mg филмирани таблетки не са проучвани при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Деца и юноши на възраст от 2 до 18 години

В изпитването IMPAACT P1066 ралтегравир два пъти дневно е проучен в комбинация с други антиретровирусни средства при 126 деца и юноши на възраст 2 до 18 години, инфектирани с HIV -1 и лекувани преди това с антиретровирусни средства (вж. точки 5.1 и 5.2). 96 от 126-те пациенти са получавали препоръчителната доза ралтегравир два пъти дневно.

При тези 96 деца и юноши честотата, типът и тежестта на свързаните с лекарствения продукт нежелани реакции до 48-та седмица, са сравними с наблюдаваните при възрастни.

Един пациент е развил свързани с лекарствения продукт нежелани реакции от степен 3 – психомоторна хиперактивност, необичайно поведение и инсомния; един пациент е развил свързан с лекарствения продукт сериозен алергичен обрив от 2-ра степен.

Един пациент е развил свързани с лекарствения продукт лабораторни отклонения на АСАТ от степен 4 и на АЛАТ от степен 3, оценени като сериозни.

Кърмачета и малки деца на възраст от 4 седмици до 2 години

В изпитването IMPAACT P1066 ралтегравир е проучен в комбинация с други антиретровирусни средства при 26 кърмачета и малки деца на възраст от 4 седмици до 2 години, инфектирани с HIV -1 (вж. точки 5.1 и 5.2).

При тези 26 кърмачета и малки деца честотата, типът и тежестта на свързаните с лекарствения продукт нежелани реакции до 48-та седмица са сравними с наблюдаваните при възрастни.

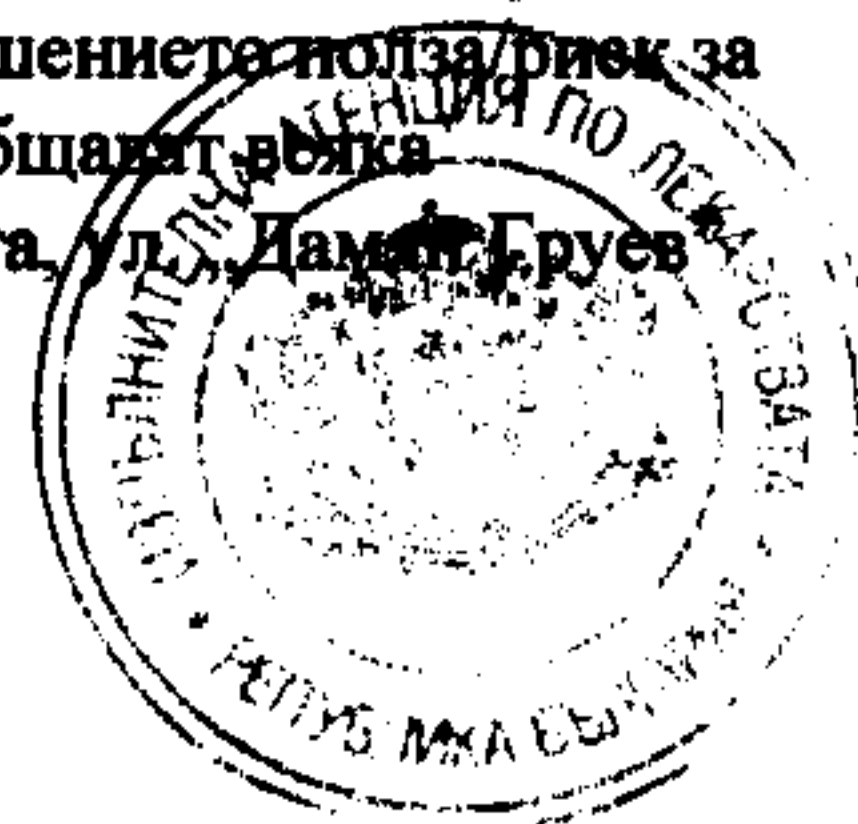
Един пациент е развил свързан с лекарствения продукт сериозен алергичен обрив от 3-та степен, което е довело до прекратяване на лечението.

Новородени с експозиция на HIV-1

Подходящи за включване в изпитването IMPAACT P1110 (вж. точка 5.2) са кърмачета в поне 37-ма гестационна седмица и с телесно тегло поне 2 kg. Шестнадесет (16) новородени са получили 2 дози ралтегравир през първите 2 седмици от живота си и 26 новородени са получили дневни дози в продължение на 6 седмици, като всички са проследявани за период от 24 седмици. Няма клинично свързани с лекарствения продукт нежелани реакции, а има три свързани с лекарствения продукт нежелани отклонения при лабораторните показатели (една преходна неутропения от степен 4 при участник, получаващ профилактика със зидовудин, за предпазване от предаване на HIV от майка на дете и две на повишен билирубин (всяко едно, степен 1 и степен 2) не са счетени за сериозни и не са изисквали специфична терапия).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. Дамаски Гроув № 8, 1303 София, тел.: +359 28903417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

Няма специална информация за лечение при предозиране с ралтегравир.

При предозиране е добре да се предприемат стандартните поддържащи мерки, като изчистване на неабсорбирания материал от стомашно-чревния тракт, клинично проследяване (включително електрокардиограма) и при нужда - назначаване на поддържащо лечение. Трябва да се има предвид, че в клиничната практика ралтегравир се използва под формата на калиева сол. Не е известно до каква степен ралтегравир подлежи на диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системно приложение, интегразни инхибитори, АТС код: J05AJ01.

Механизъм на действие

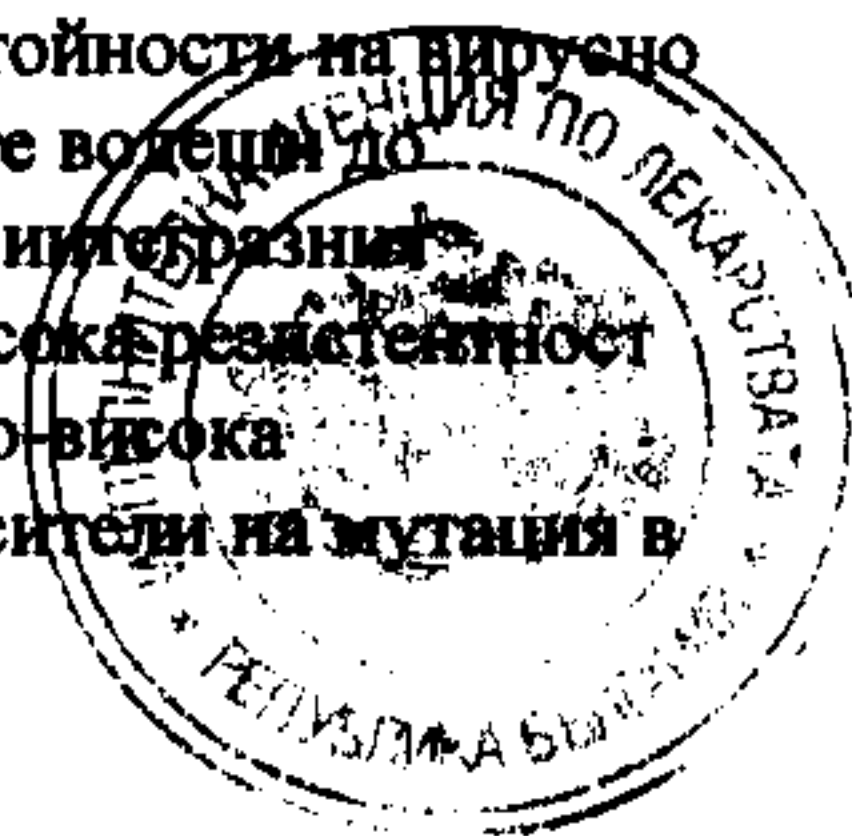
Ралтегравир е интегразен инхибитор, активен срещу човешки имунодефицитен вирус (HIV-1). Ралтегравир потиска каталитичната активност на интегразата, HIV-кодиран ензим, необходим за вирусната репликация. Потискането на интегразата предотвратява ковалентното включване, или интегриране, на HIV генома в генома на клетката-гостоприемник. HIV геномите, които не могат да се интегрират, не могат да насочват продукцията на нови инфекциозни вирусни частици, така че, потискайки интеграцията, се пречи на развитието на вирусната инфекция.

Антивирусна активност *in vitro*

Ралтегравир в концентрация 31 ± 20 nM води до 95% потискане (IC_{95}) на HIV-1 репликацията (отнася се за нетретирана, инфектирана с вирус култура) в култури от човешки Т-лимфоидни клетки, инфектирани с адаптирания към клетъчна линия HIV-1 вариант H9IIIB. Освен това, ралтегравир инхибира вирусната репликация в култури от митоген-активирани човешки мононуклеари от периферна кръв, инфектирани с различни, предимно клинични изолати на HIV-1, в това число изолати от 5 не-В подвида и изолати, резистентни на инхибитори на обратната транскриптаза и протеазни инхибитори. При едноциклов инфекционен метод ралтегравир потиска инфектирането на 23 HIV изолати, представляващи 5 не-В подвида и 5 циркулиращи рекомбинантни форми с IC_{50} стойности в диапазона от 5 до 12 nM.

Резистентност

Повечето вируси, изолирани от пациенти, третирани неуспешно с ралтегравир, имат високи нива на резистентност към ралтегравир, в резултат от възникването на две или повече интегразни мутации. Повечето имат ключова мутация в аминокиселина 155 (N155 е променена на H), аминокиселина 148 (Q148 е променена на H, K или R) или аминокиселина 143 (Y143 е променена на H, C или R), заедно с една или повече допълнителни интегразни мутации (напр., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Ключовите мутации намаляват вирусната възприемчивост към ралтегравир, а добавянето на други мутации води до допълнително намаляване на вирусната възприемчивост. Факторите, които намаляват вероятността за развитие на резистентност, включват по-ниски изходни стойности на вирусно натоварване и употребата на други антиретровирусни средства. Мутациите водещи до резистентност към ралтегравир обикновено водят и до резистентност към интегразния инхибитор елвитегравир. Мутациите в аминокиселина 143 водят до по-висока резистентност към ралтегравир в сравнение с елвитегравир, а E92Q мутацията води до по-висока резистентност към елвитегравир в сравнение с ралтегравир. Вирусите, носители на мутация в



аминокиселина 148, заедно с една или повече други мутации, водещи до резистентност към ралтегравир, може също да имат клинично значима резистентност към долутегравир.

Клиничен опит

Данните за ефикасност на ралтегравир се базират на анализи на 96-седмични данни от две рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани изпитвания (BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2, протоколи 018 и 019) при провеждали антиретровирусно лечение, инфектирани с HIV възрастни пациенти, и анализ на 240-седмични данни от рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано изпитване, (STARTMRK, протокол 021) при непровеждали антиретровирусно лечение, инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти, както и на анализи на 96-седмични данни от рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано изпитване (ONCEMRK, протокол 292) при непровеждали антиретровирусно лечение, инфектирани с HIV 1 възрастни пациенти.

Ефикасност

Провеждали лечение възрастни пациенти (400 mg два пъти дневно)

BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2 (многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани изпитвания) оценяват безопасността и антиретровирусната активност на ралтегравир 400 mg два пъти дневно срещу плацебо в комбинация с оптимизирана основна терапия (OOT), при инфектирани с HIV пациенти на възраст 16 и повече години с документирана резистентност към поне едно лекарство от всеки от 3-те класа (НИОТ, ННИОТ, ПИ) антиретровирусни продукти. Преди рандомизиране, OOT се избират от изследователя въз основа на предходната терапевтична анамнеза на пациента и изходно изследване за генотипна и фенотипна вирусна резистентност.

Демографските данни за пациентите (пол, възраст и раса) и изходните характеристики са сравними между групите, получаващи ралтегравир 400 mg два пъти дневно и плацебо. Пациентите са имали предходна експозиция към брой антиретровирусни продукти с медиана 12 за брой години с медиана 10. При OOT са използвани антиретровирусни терапии (ART) с медиана 4.

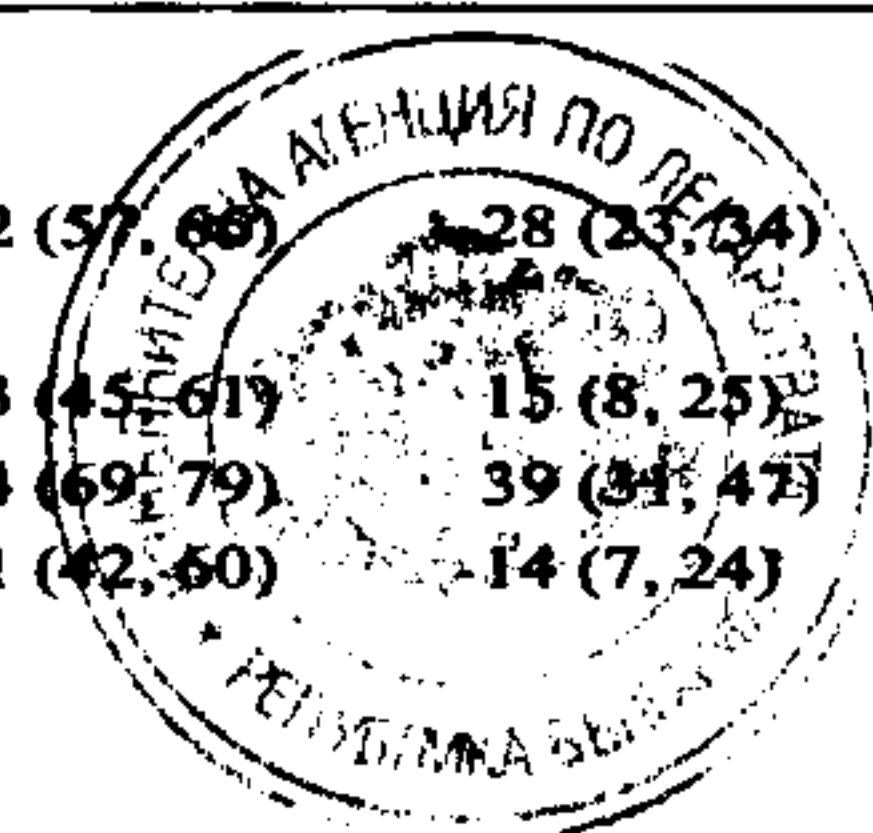
Резултати от 48-седмичен и 96-седмичен анализ

Резултатите от сборните проучвания BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2 (седмица 48 и седмица 96) при пациенти, лекувани с препоръчителната доза ралтегравир 400 mg два пъти дневно, са представени на Таблица 2.

Таблица 2

Резултати за ефикасност на седмица 48 и седмица 96

BENCHMRK 1 и 2 сборни	48 седмици		96 седмици	
	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + OOT (N = 462)	Плацебо + OOT (N = 237)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + OOT (N = 462)	Плацебо + OOT (N = 237)
Параметър				
Процент HIV РНК < 400 копия/ml (95 % CI)				
Всички пациенти [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Характеристика на изходно ниво [‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 копия/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Брой на CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)



> 50 и ≤ 200 клетки/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 клетки/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Оценка на чувствителността (GSS) §				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 и повече	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Процент HIV РНК < 50 копия/ml (95 % CI)				
Всички пациенти†	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Характеристика на изходно ниво‡				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 копия/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Брой на CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 и ≤ 200 клетки/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 клетки/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Оценка на чувствителността (GSS) §				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 и повече	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Средна промяна на CD4 клетките (95 % CI), клетки/mm³				
Всички пациенти†	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Характеристика на изходно ниво‡				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 копия/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Брой на CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 и ≤ 200 клетки/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 клетки/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Оценка на чувствителността (GSS) §				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 и повече	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Незавършил е провел неуспешно лечение пациент: пациенти, които завършват предварително, след това се третират като неуспешно лекувани. Отчитат се процент пациенти с отговор и съответно 95 % доверителен интервал (CI).

‡ При анализ по прогностични фактори, пациентите с вирусологичен неуспех се анализират като част от пациентите с < 400 и 50 копия/ml в края на лечението. За средната промяна в броя на CD4 при пациенти с вирусологичен неуспех в анализа е взета предвид изходната стойност.

§ Оценката на генотипната чувствителност (GSS) се определя като общи перорални АРТ при оптимизирана основна терапия (ООТ), към които вирусен изолат от пациента показва генотипна чувствителност, според изследвания за генотипна резистентност. Използване на енфувиртид за ООТ при нелекувани предварително с енфувиртид пациенти се брой за едно лекарство при ООТ. Също така, използването на дарунавир за ООТ при нелекувани предварително с дарунавир пациенти се брой за едно лекарство при ООТ.

С ралтегравир се постига вирусологичен отговор (при използване на подхода **незавършил е** неуспешен) от HIV РНК < 50 копия/ml при 61,7% от пациентите на седмица 16 и 52,1% на седмица 48 и 57,0% на седмица 96. Някои пациенти развиват вирусологичен **ребаунд** на 16-та и 96-та седмица. Факторите, свързвани с неуспех включват висок вирусен **товар** на изходно ниво и ООТ, която не включва нито едно мощно активно средство.



Преминаване на ралтегравир (400 mg два пъти дневно)

Проучванията SWITCHMRK 1 & 2 (Протоколи 032 и 033) оценяват инфектирани с HIV пациенти, получаващи потискащо (скрининг HIV РНК < 50 копия/ml; стабилна схема > 3 месеца) лечение с лопинавир 200 mg (+) ритонавир 50 mg 2 таблетки два пъти дневно плюс не по-малко от 2 нуклеозидни инхибитора на обратна транскриптаза и рандомизирани в отношение 1:1 за продължаване на лопинавир (+) ритонавир 2 таблетки два пъти дневно (съответно n=174 и n=178) или заместване на лопинавир (+) ритонавир с ралтегравир 400 mg два пъти дневно (съответно n=174 и n=176). Пациенти с предхождаща анамнеза за неуспешно вирусологично лечение не са изключени и броят на предходните антиретровирусни лечения не е ограничен.

Тези проучвания са прекратени след първичния анализ на ефикасността в седмица 24, тъй като те не успяват да демонстрират неинфериорност на ралтегравир в сравнение с лопинавир (+) ритонавир. И в двете проучвания към седмица 24, потискане на HIV РНК до по-малко от 50копия/ml се поддържа в 84,4 % от групата на ралтегравир в сравнение с 90,6 % от групата на лопинавир (+) ритонавир, (Незавършили = неуспешно лекувани). Вижте точка 4.4 относно необходимостта за прилагане на ралтегравир с други две активни вещества.

Нелекувани възрастни пациенти (400 mg два пъти дневно)

STARTMRK (многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано изпитване) прави оценка на безопасността и антиретровирусната активност на ралтегравир 400 mg два пъти дневно срещу ефавиренц 600 mg преди лягане, в комбинация с емтрицитабин (+) тенофовир дизопроксил, при нелекувани, инфектирани с HIV пациенти с HIV РНК > 5 000 копия/ml. Рандомизацията е стратифицирана по скринираните нива на HIV РНК ($\leq 50\ 000$ копия/ml; и > 50 000 копия/ml) и по хепатит В или С статус (положителен или отрицателен).

Демографските данни на пациентите (пол, възраст и раса) и изходните характеристики между двете групи – получаващи ралтегравир 400 mg два пъти дневно и ефавиренц 600 mg преди лягане, са сравними.

Резултати от анализи на 48-та седмица и 240-та седмица

По отношение на първичната крайна точка за ефикасност, частта от пациенти, постигащи HIV РНК < 50 копия/ml в седмица 48, е 241/280 (86,1%) в групата на ралтегравир и 230/281 (81,9%) в групата на ефавиренц. Разликата между леченията (ралтегравир – ефавиренц) е 4,2% със съответен 95% CI от (-1,9, 10,3), което означава, че ралтегравир е неинфериорен по отношение на ефавиренц (p-стойност за неинфериорност < 0,001). В седмица 240, разликата между леченията (ралтегравир – ефавиренц) е 9,5% със съответен 95 % CI от (1,7, 17,3). Резултатите от седмица 48 и седмица 240 за пациенти на препоръчителната доза ралтегравир 400 mg два пъти дневно от изпитването STARTMRK са показани на Таблица 3.

Таблица 3

Резултати за ефикасност на седмица 48 и седмица 240

Изпитване STARTMRK	Седмица 48		Седмица 240	
	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 281)	Ефавиренц 600 mg преди лягане (N = 282)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 281)	Ефавиренц 600 mg преди лягане (N = 282)
Процент HIV РНК < 50 копия/ml (95 % CI)				
Всички пациенти [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Изходна характеристика [‡]				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 78)	65 (56, 72)

≤ 100 000 копия/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
брой CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 и ≤ 200 клетки/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 клетки/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Вирусен подвид клон В	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
не-клон В	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Средна промяна на CD4 клетки (95 % CI), клетки/mm³				
Всички пациенти†	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Изходна характеристика‡				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 копия/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
брой CD4 ≤ 50 клетки/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 и	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
≤ 200 клетки/mm ³				
> 200 cells/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Вирусен подвид клон В	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
не-клон В	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Незавършил е провел неуспешно лечение пациент: пациенти, които завършват предварително, след това се третират като неуспешно лекувани. Отчитат се процент пациенти с отговор и съответно 95 % доверителен интервал (CI).

‡ При анализ по прогностични фактори, пациентите с вирусологичен неуспех се анализират като част от пациентите с < 50 и 400 копия/ml в края на лечението. За средната промяна в броя на CD4 при пациенти с вирусологичен неуспех в анализа е взета предвид изходната стойност.

Забележка: Анализът се базира на всички налични данни.

Ралтегравир и ефавиренц се прилагат с емтрицитабин (+) тенофовир дизопроксил.

Нелекувани възрастни пациенти (1 200 mg [2 x 600 mg] веднъж дневно)

ONCEMRK (многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано изпитване; Протокол 292) прави оценка на безопасността и антиретровирусната активност на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно в комбинация с емтрицитабин (+) тенофовир дизопроксил срещу ралтегравир 400 mg два пъти дневно, в комбинация с емтрицитабин (+) тенофовир дизопроксил, при инфектирани с HIV нелекувани пациенти с HIV РНК > 1 000 копия/ml. Рандомизацията е стратифицирана по скринираните нива на HIV РНК (≤100 000 копия/ml; и > 100 000 копия/ml) и по хепатит В или С статус (положителен или отрицателен).

Демографските данни на пациентите (пол, възраст и раса) и изходните характеристики между двете групи – получаващи ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно и ралтегравир 400 mg два пъти дневно, са сравними.

Резултати от анализи на седмица 48 и седмица 96

По отношение на първичната крайна точка за ефикасност, частта от пациенти, постигащи HIV РНК < 40 копия/ml на седмица 48, е 472/531 (88,9%) в групата на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно и 235/266 (88,3%) в групата на ралтегравир 400 mg два пъти дневно. Разликата между лечението (ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно - ралтегравир 400 mg два пъти дневно) е 0,5% със съответен 95 % CI от (-4,2, 5,2), което означава, че ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно е неинфериорен по отношение на ралтегравир 400 mg два пъти дневно.

На седмица 96 частта пациенти, постигащи HIV РНК < 40 копия/ml е 433/531 (81,5%) в групата на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно и 213/266 (80,1%) в групата на ралтегравир 400 mg два пъти дневно. Разликата между лечението (ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно - ралтегравир 400 mg два пъти дневно) е 1,5% със съответен 95% CI от (-4,4; 7,3). Резултатите от седмица 48 и седмица 96 от изпитването ONCEMRK са показани на Таблица 4.

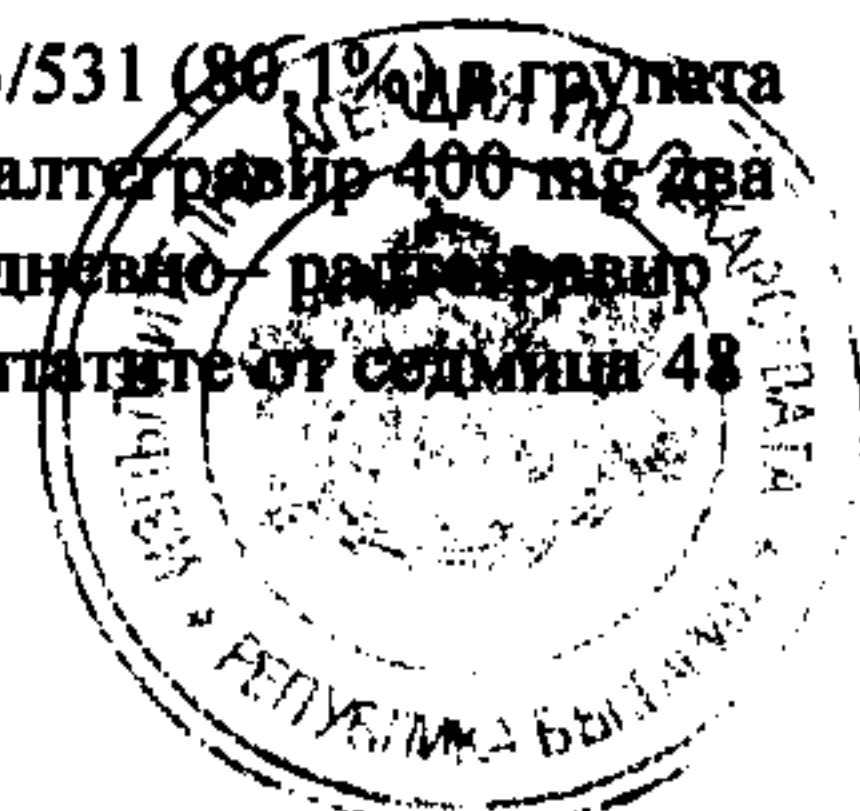


Таблица 4
Резултати за ефикасност на седмица 48 и седмица 96

Изпитване ONCEMRK	Седмица 48		Седмица 96	
Параметър	Ралтегравир 600mg (1200mg веднъж дневно) (N = 531)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 266)	Ралтегравир 600 mg (1 200 mg веднъж дневно) (N = 531)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 266)
Процент HIV-RНК < 40 копия/ml (95% CI)				
Всички пациенти†	88.9 (85.9, 91.4)	88.3 (83.9, 91.9)	81.5 (78.0, 84.8)	80.1 (74.8, 84.7)
Исходна характеристика‡				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	86.7 (80.0, 91.8)	83.8 (73.4, 91.3)	84.7 (77.5, 90.3)	82.9 (72.0, 90.8)
≤ 100 000 копия/ml	97.2 (94.9, 98.7)	97.7 (94.3, 99.4)	91.9 (88.5, 94.5)	93.0 (89.1, 97.1)
брой CD4 ≤ 200 клетки/mm ³	85.1 (74.3, 92.6)	87.9 (71.8, 96.6)	79.0 (66.8, 88.3)	80 (61.4, 92.3)
> 200 клетки/mm ³	95.6 (93.2, 97.3)	94.5 (90.6, 97.1)	91.4 (88.3, 93.9)	92.2 (87.6, 95.5)
Вирусен подвид клон В	94.6 (91.4, 96.8)	93.7 (89.0, 96.8)	90.0 (86.0, 93.2)	88.9 (83.0, 93.3)
не-клон В	93.6 (89.1, 96.6)	93.2 (84.9, 97.8)	89.5 (84.1, 93.6)	94.4 (86.2, 98.4)
Средна промяна на CD4 клетки (95% CI), клетки/mm³				
Всички пациенти†	232 (215, 249)	234 (213, 255)	262 (243, 280)	262 (236, 288)
Исходна характеристика‡				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	276 (245, 308)	256 (218, 294)	297 (263, 332)	281 (232, 329)
≤ 100 000 копия/ml	214 (194, 235)	225 (199, 251)	248 (225, 270)	254 (224, 285)
брой CD4 ≤ 200 клетки/mm ³	209 (176, 243)	209 (172, 245)	239 (196, 281)	242 (188, 296)
> 200 клетки/mm ³	235 (216, 255)	238 (214, 262)	265 (245, 286)	265 (237, 294)
Вирусен подвид клон В	232 (209, 254)	240 (213, 266)	270 (245, 296)	267 (236, 297)
не-клон В	233 (205, 261)	226 (191, 261)	246 (219, 274)	259 (211, 307)

† Незавършил е провел неуспешно лечение пациент: пациенти, които завършват предварително, след това се третират като неуспешно лекувани. Отчитат се процент пациенти с отговор и съответно 95% доверителен интервал (CI).

‡ При анализ по прогностични фактори, пациентите с вирусологичен неуспех се анализират като част от пациентите с < 40 копия/ml в края на лечението. За средната промяна в броя на CD4 при пациенти с вирусологичен неуспех в анализа е взета предвид изходната стойност.

Ралтегравир 1 200 mg QD и ралтегравир 400 mg BID се прилагат с емтрицитабин (+) тенофовир дизопроксил.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Както е демонстрирано при здрави доброволци, на които са приложени еднократни перорални дози ралтегравир на гладно, ралтегравир се абсорбира бързо, с t_{max} около 3 часа след прием на дозата. AUC и C_{max} на ралтегравир се повишават пропорционално на дозата в диапазон от 100 mg до 1 600 mg. $C_{12 hr}$ на ралтегравир се повишава пропорционално на дозата в диапазон от 100 до 800 mg и малко по-малко от пропорционално на дозата в диапазона 100 mg до 1 600 mg.

При прилагане два пъти дневно, фармакокинетичното стационарно състояние се постига бързо, приблизително през първите 2 дни от прилагането. Кумулирането при AUC и C_{max} е малко до липсващо, като има данни за леко кумулиране при $C_{12 hr}$. Абсолютната бионаличност на ралтегравир не е определена.

Ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно също се абсорбира бързо с медиана на t_{max} 1.5 до 2 часа на гладно и генерира по-остър пик на абсорбция с тенденция към по-висока C_{max} . В сравнение с ралтегравир два пъти дневно (1 x 400 mg таблетка два пъти дневно). В



допълнение, по отношение на лекарствената форма на ралтегравир 400 mg, лекарствената форма на ралтегравир 600 mg използвана при схема на прилагане 1 200 mg (2 x 600 mg) веднъж дневно има по-висока относителна бионаличност (от 21 до 66%). Веднъж абсорбирани, и двете лекарствени форми на ралтегравир показват сходна системна фармакокинетика. При пациентите след прилагане на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно, AUC_{0-24} в стационарно състояние е 53,7 h·μM, C_{24} е 75,6 nM, и медианата на T_{max} е 1,50 часа.

Ралтегравир 400 mg два пъти дневно може да се приема със или без храна. При основните изпитвания за безопасност и ефикасност при инфектирани с HIV пациенти, ралтегравир е прилаган независимо от храната. Многократното приложение на ралтегравир след умерено богата на мазнини храна не повлиява AUC на ралтегравир в клинично значима степен, като се повишава с 13% по отношение на прием на гладно. $C_{12\text{ hr}}$ на ралтегравир е с 66% по-висока и C_{max} е с 5% по-висока след умерено богата на мазнини храна в сравнение с прием на гладно. Прилагането на ралтегравир след богата на мазнини храна повишава AUC и C_{max} близо 2 пъти и повишава $C_{12\text{ hr}}$ до 4,1 пъти. Приложението на ралтегравир след бедна на мазнини храна намалява AUC и C_{max} съответно с 46% и 52%, а $C_{12\text{ hr}}$ по същество не се променя. Изглежда храната увеличава фармакокинетичната вариабилност по отношение приема на гладно.

Ралтегравир 600 mg таблетки (2 x 600 mg веднъж дневно) може да се приема със или без храна. В проучване с единична доза за ефекта на храната се показва, че при 1 200 mg веднъж дневно има подобен или по-малък ефект на храната в сравнение с 400 mg два пъти дневно, когато се прилага с богата на мазнини и с ниска на мазнини храна. Приложението на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с бедна на мазнини храна намалява $AUC_{0-\text{last}}$ с 42%, намалява C_{max} с 52% и намалява $C_{24\text{ hr}}$ с 16 %. Приложението с богата на мазнини храна води до увеличаване на $AUC_{0-\text{last}}$ с 1,9%, намаляване в C_{max} с 28% и намаляване в $C_{24\text{ hr}}$ с 12%.

Като цяло се наблюдава значителна вариабилност във фармакокинетиката на ралтегравир. За проследената в BENCHMRK 1 и 2 $C_{12\text{ hr}}$, коефициентът на вариация (CV) за интериндивидуална вариабилност = 212% и CV за интраиндивидуална вариабилност = 122%. Причините за вариабилност могат да включват разлики при едновременното приложение с храна и едновременно прилагани лекарства.

Разпределение

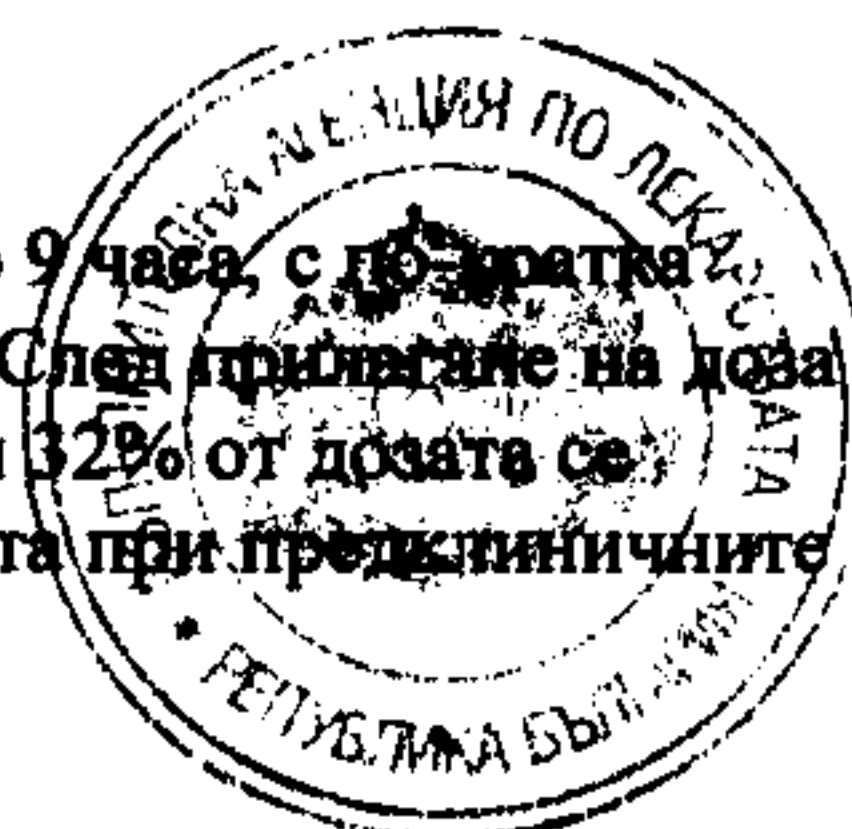
Ралтегравир се свързва приблизително 83% с плазмените протеини при хора в диапазон на концентрацията от 2 до 10 μM.

Ралтегравир лесно преминава през плацентата при плъхове, но не прониква в значителна степен в мозъка.

При две проучвания на инфектирани с HIV-1 пациенти, получавали ралтегравир 400 mg два пъти дневно, ралтегравир се открива веднага в цереброспиналната течност. При първото проучване (n=18), медианата на концентрацията в цереброспиналната течност е била 5,8% (диапазон от 1 до 53,5%) от съответната плазмена концентрация. При второто проучване (n=16), медианата на концентрацията в цереброспиналната течност е била 3% (диапазон от 1 до 61%) от съответната плазмена концентрация. Медианите на тези съотношения са приблизително от 3 до 6 пъти по-ниски от свободната фракция на ралтегравир в плазмата.

Биотрансформация и екскреция

Апаратният терминален полуживот на ралтегравир е приблизително 9 часа, с обратна α-фаза на полуживот (~1 час), която съставлява голяма част от AUC. След прилагане на доза радиоизотопно маркиран ралтегравир перорално, приблизително 51 и 32% от дозата се екскретират съответно във фекалиите и урината. Според наблюденията при предклиничните



проучвания във фекалиите има само ралтегравир, по-голямата част от който вероятно е получена в резултат на хидролиза на ралтегравир-глюкуронид, секретирани в жлъчката. Два компонента, а именно ралтегравир и ралтегравир-глюкуронид, се откриват в урината и съставляват съответно около 9 и 23% от дозата. Основното циркулиращо съединение е ралтегравир и той представлява приблизително 70% от общата радиоактивност; останалата радиоактивност в плазмата се дължи на ралтегравир-глюкуронид. Проучванията с изоформ-селективни химически инхибитори и с ДНК-експресирани UDP-глюкуронозилтрансфераза (UGT) показват, че UGT1A1 е основният ензим, участващ в образуването на ралтегравир-глюкуронид. Така, данните показват, че основният механизъм за клирънс на ралтегравир при хора е UGT1A1-медирано глюкурониране.

UGT1A1 полиморфизъм

При сравнение на 30 лица с генотип *28/*28 с 27 лица с див тип генотип, средното геометрично съотношение (90% CI) на AUC е 1,41 (0,96, 2,09) и средното геометрично съотношение на C_{12h} е 1,91 (1,43, 2,55). Не се налага корекция на дозата при лица с понижена UGT1A1 активност, поради генетичен полиморфизъм.

Специални популации

Педиатрична популация

Ралтегравир Зентива 600 mg филмирани таблетки е наличен само под формата на таблетки от 600 mg. Ако е необходима алтернативна доза, трябва да се използват други продукти с ралтегравир, предлагащи такава опция (вж. раздел 4.2). Други продукти с ралтегравир с различни концентрации и/или фармацевтични форми също са налични на пазара. На базата на проучване за сравнение на лекарствени форми при здрави възрастни доброволци, дъвчащата таблетка и гранулите за перорална суспензия имат по-висока перорална бионаличност в сравнение с таблетката от 400 mg. Прочете информацията в КХП на тези продукти за допълнителна информация относно дозировката.

Старческа възраст

Не се наблюдава клинично значим ефект на възрастта върху фармакокинетиката на ралтегравир при изпитваната възрастова група с ралтегравир 400 mg два пъти дневно. Не се наблюдава клинично значим ефект на възрастта върху фармакокинетиката на ралтегравир при изпитваната възрастова група в ONCEMRK с ралтегравир 1 200 mg (2 x 600 mg) веднъж дневно.

Пол, раса и индекс за телесна маса (ИТМ)

При възрастни няма клинично значима разлика във фармакокинетиката, дължаща се на пол, раса или индекс за телесна маса (ИТМ) при ралтегравир 400 mg два пъти дневно и няма отбелязан клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ралтегравир. Популационният РК анализ също показва, че пол, раса или индекс за телесна маса (ИТМ) при ралтегравир 1 200 mg (2x 600 mg) веднъж дневно не са клинично значими.

Бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на непроменен лекарствен продукт е второстепенен път за елиминиране. При възрастни няма клинично значими фармакокинетични разлики между пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и здрави индивиди (вж. точка 4.2). Тъй като не е известно доколко ралтегравир подлежи на диализа, трябва да се избягва прилагане преди диализна сесия. Няма проведено изпитване за бъбречно увреждане с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно, но въз основа на резултатите при ралтегравир 400 mg два пъти дневно, не се очаква клинично значим ефект.

Чернодробно увреждане

Ралтегравир се елиминира основно чрез глюкурониране в черния дроб. При възрастни няма клинично значими фармакокинетични разлики между пациенти с умерена



чернодробна недостатъчност и здрави индивиди. Ефектът на тежката чернодробна недостатъчност върху фармакокинетиката на ралтегравир не е проучен. Няма проведено изпитване за чернодробно увреждане с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно, но въз основа на резултатите при ралтегравир 400 mg два пъти дневно, не се очаква клинично значим ефект за леко и умерено чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са неклинични токсикологични изпитвания с ралтегравир, включително конвенционални изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, токсичност върху развитието и ювенилна токсичност при мишки, плъхове, кучета и зайци. Ефектът при нива на експозиция, значително по-големи от клиничните, не показват особен риск при хора.

Мутагенност

Няма данни за мутагенност или генотоксичност при *in vitro* изследвания на микробната мутагенеза (Ames), *in vitro* алкално пречистващ анализ за разпад на ДНК и *in vitro* и *in vivo* проучвания за хромозомни аберации.

Канцерогенност

Проучванията за канцерогенност на ралтегравир при мишки не показват канцерогенен потенциал. При най-високите дозови нива, 400 mg/kg/дневно при жени и 250 mg/kg/дневно при мъже, експозицията в целия организъм е подобна на тази при клинични дози от 1 200 mg/веднъж дневно. При плъхове, тумори на носа/назофаринкса (сквамозно клетъчен карцином) се установяват при 300 и 600 mg/kg/дневно при женските и при 300 mg/kg/дневно при мъжките животни. Тази неоплазия може да е резултат от локалното отлагане и/или аспирация на лекарството върху лигавицата на носа/назофаринкса по време на пероралния прием на дозата и последващото хронично възпаление и зачервяване; вероятно тя е с ограничена релевантност относно планираното клинично използване. При NOAEL, експозицията в цялото тяло е подобна на тази при клинична доза от 1 200 mg веднъж дневно. Резултатите от стандартните генотоксични проучвания за оценяване на мутагенността и кластогенността са отрицателни.

Токсичност върху развитието

Ралтегравир не е бил тератогенен по време на експерименталните изпитвания за токсичност при плъхове и зайци. Според стойностите на AUC_{0-24 h}, леко повишение в честотата на случаите със свръхбройни ребра, отклонение от нормалния процес на развитие, се наблюдава при фетусите на женски плъхове при експозиция с ралтегравир, приблизително 4,4-кратно по-висока от тази при хора при препоръчаната доза при хора (RHD). Не са наблюдавани ефекти върху развитието при експозиция 3,4-кратно по-висока от тази при хора при RHD. Подобни находки не са наблюдавани при зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

- Микрокристална целулоза
- Кроскармелоза натрий
- Карбомери
- Магнезиев стеарат



Филмиращо покритие:

- Макрогол-поли (винилов алкохол) присаден съполимер
- Талк
- Титанов диоксид (E171)
- Глицеролов монокаприлокапрат
- Поливинилов алкохол
- Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките са опаковани в бутилки от HDPE, запечатани чрез индукционен метод (бутилки с многослойна висока бариера), затворени с HDPE капачка, защитена срещу отваряне от деца и с кислороден абсорбатор и молекулно сито вътре.

Размери на опаковките: 1 бутилка с 60 таблетки; и групова опаковка, съдържаща 180 таблетки (3 бутилки по 60 таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy
102 37, Prague 10
Чешка република

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20250243



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06.08.2025 г.

Дата на подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

14.08.2025 г.

