

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ралтегравир Виатрис 600 mg филмирани таблетки  
Raltegravir Viatris 600 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа ралтегравир калий (raltegravir potassium), еквивалентен на 600 mg ралтегравир (raltegravir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Жълта таблетка с форма на капсула (приблизително 9,6 mm x 18,6 mm), с изпъкнал скосен ръб и означена с "RLT" от едната страна и "M" от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Ралтегравир Виатрис 600 mg филмирани таблетки са показани в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечението на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV-1) при възрастни и педиатрични пациенти с тегло поне 40 kg (вж. точки 4.2, 4.4, 5.1 и 5.2).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да бъде започната от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

#### Дозировка

Ралтегравир Виатрис 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 тегло поне 40 kg) препоръчителната доза е 1 200 mg (две таблетки от 600 mg) веднъж дневно за нелекувани пациенти или пациенти с потисната вирусна репликация при първоначална схема на лечение ралтегравир 400 mg два пъти дневно.

Налични допълнителни лекарствени форми и количества на активното вещество:

Ралтегравир се предлага също под формата на таблетка от 400 mg за употреба два пъти дневно при инфектирани с HIV възрастни или деца и юноши с тегло поне 25 kg. Таблетката от 400 mg не трябва да се използва при прилагане на схема от 1 200 mg веднъж дневно. Ралтегравир Виатрис се предлага само като таблетки от 600 mg. Ако е необходима различна доза, трябва да се използват други продукти, съдържащи ралтегравир.

Ралтегравир се предлага също за по-малки деца под формата на таблетка за дъвчене или перорална суспензия. Инструкции относно ниско ниво на дозиране могат да бъдат открити в продуктовата информация на съответната лекарствена форма.

ДОПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20250189
Разрешение №	70923 / 15-01-2026
BG/MA/MP -	
Съставител №	



Безопасността и ефикасността на ралтегравир при недоносени (< 37 гестационна седмица) и новородени с ниско тегло (< 2 000 g) не са установени. Липсват данни при тази популация и не могат да бъдат дадени препоръки за дозировката.

#### *Старческа възраст*

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

#### *Бъбречно увреждане*

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

#### *Чернодробно увреждане*

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

Ралтегравир Виатрис 600 mg филмирани таблетки не трябва да се използват при деца с тегло под 40 kg.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Ралтегравир Виатрис 600 mg таблетки могат да се приемат 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 употреба**

##### Обща информация

Пациентите трябва да бъдат информирани, че настоящата антиретровирусна терапия не води до излекуване от HIV и не е доказано, че предотвратява предаването 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 проучвания относно използването на ралтегравир са ограничени до прилагането в комбинация с два нуклеотидни инхибитора на обратната транскриптаза (НИОТ) (емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат).

##### Депресия

Съобщава се за 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 придружаващи чернодробни нарушения. Следователно ралтегравир трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти с предшестваща чернодробна дисфункция, включително хроничен хепатит, имат повишена честота на нарушения 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), съобщавани 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 имунен дефицит при започването на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да възникне възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени и да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено тези реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Подходящи примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (известен преди като *Pneumocystis carinii*). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценени и при необходимост 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 настъпят 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 понижени плазмени нива на ралтегравир; затова едновременното приложение не се препоръчва (вж. точка 4.5).



## Антиациди

Едновременното приложение на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с калциев карбонат и антиациди, съдържащи алуминий/магнезий, води до понижени плазмени нива на ралтегравир; затова едновременното приложение не се препоръчва (вж. точка 4.5).

## Силни индуктори на ензими, метаболизиращи активните вещества

Силни индуктори на ензими, метаболизиращи активните вещества (напр. рифампицин) не са проучвани с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно, но могат да доведат до понижени 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. Използвайте с повишено внимание при пациенти с анамнеза за миопатия или рабдомиолиза или с предразполагащи фактори, включително прием на други лекарствени продукти, свързани с тези състояния (вж. точка 4.8).

## Тежки кожни реакции и реакции на свръхчувствителност

Съобщавани са тежки, потенциално животозастрашаващи и летални кожни реакции при пациенти, приемащи ралтегравир, в повечето случаи едновременно с други лекарствени продукти, свързани с такива реакции. Те включват случаи 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 (включително, но не само, 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 аминотрансферази, 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 появява 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 (organic anion transporter, OAT) 1 (IC<sub>50</sub> от 109 μM) и OAT3 (IC<sub>50</sub> от 18,8 μM). Препоръчва се повишено внимание при едновременния прием на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с чувствителни към OAT1 и/или OAT3 субстрати.

*In vitro* проучвания показват, че ралтегравир не е субстрат на цитохром P450 (CYP) ензими, не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4, не инхибира UDP глюкуронозилтрансферазите (UGT) 1A1 и 2B7, не индуцира CYP3A4, не е инхибитор на P-гликопротеин (P-gp), протеин на резистентност към рак на гърдата, не е



cancer resistance protein, BCRP), органични анион-транспортиращи полипептиди (organic anion-transporting polypeptide, OATP) 1B1, OATP1B3, транспортери на органични катиони (organic cation transporter, OCT) 1 и OCT2, или мултилекарство и токсин-екструзионни протеини (multidrug and toxin extrusion protein, 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 за взаимодействия с активни вещества, провеждани с ралтегравир 400 mg два пъти дневно, ралтегравир не е имал клинично значим ефект върху фармакокинетиката на етравирин, маравирок, тенофовир дизопроксил фумарат, хормонални контрацептиви, метадон, мидазолам или боцепревир. Тези наблюдения могат да се разширят до ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно и не се налага коригиране на дозата за 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, наблюдаван при ралтегравир 400 mg таблетки два пъти дневно, се очаква, че ефектът на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно върху плазмените концентрации на дарунавир вероятно няма да е клинично значим.

#### Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на ралтегравир

##### *Индуктори на ензимите, метаболизиращи активни вещества*

Въздействието на лекарствени продукти, които са силни индуктори на UGT1A1, като рифампицин, върху ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно не е известно, но е вероятно едновременното приложение да намали най-ниските нива на ралтегравир въз основа на понижаването на най-ниските концентрации, наблюдавано при 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 ензимите, метаболизиращи активни вещества, като фенитоин и фенобарбитал, върху UGT1A1 не е известно; затова едновременното приложение с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно не се препоръчва. При проучвания за взаимодействия с активни вещества ефавиренц не е имал клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно; затова други по-слаби индуктори (напр. ефавиренц, невирапин, рифабутин, глюкокортикоиди, 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 повишава значително плазмените нива на ралтегравир; затова едновременното приложение на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с атазанавир не се препоръчва.

##### *Антиациди*

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



### Средства, които повишават рН на стомаха

Популационен фармакокинетичен анализ от ONCEMRK (протокол 292) показва, че едновременното приложение на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с инхибитори на протонната помпа или H2 блокери не е довело до статистически значими промени във фармакокинетиката на ралтегравир. Сравними резултати за ефикасност и безопасност са получени в отсъствието или присъствието на тези средства, променящи рН на стомаха. Въз основа на тези данни, инхибиторите на протонната помпа и H2 блокерите могат да се прилагат едновременно с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно.

### Допълнителни съображения

Не са провеждани проучвания за оценка на взаимодействията с активни вещества на ритонавир, типранавир/ритонавир, боцепревир 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, боцепревир или етравирин е малка, влиянието на типранавир/ритонавир е по-голямо (GMR C<sub>trough</sub> = 0,45, GMR AUC = 0,76). Едновременното приложение на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно и типранавир/ритонавир не се препоръчва.

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

Всички проучвания за взаимодействия са проведени при възрастни.

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

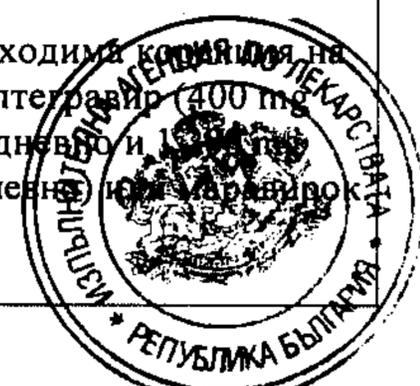
Таблица 1 показва данните от всички налични проучвания за взаимодействия, заедно с препоръки за едновременно приложение.

Таблица 1. Данни за фармакокинетични взаимодействия

Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
<b>АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА</b>		
<i>Протеазни инхибитори (ПИ)</i>		
атазанавир/ритонавир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 41% ралтегравир C <sub>12hr</sub> ↑ 77% ралтегравир C <sub>max</sub> ↑ 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 <sub>24hr</sub> ↑ 26% ралтегравир C <sub>max</sub> ↑ 16%  (инхибиране на UGT1A1)	Едновременно приложение на ралтегравир (1 200 mg веднъж дневно) не е препоръчително.
типранавир/ритонавир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 24% ралтегравир C <sub>12hr</sub> ↓ 55% ралтегравир C <sub>max</sub> ↓ 18%  (индукция на UGT1A1)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно).
	Екстраполирано от проучване с 400 mg два пъти дневно	Едновременно приложение на ралтегравир 1 200 mg



Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
		веднъж дневно) не е препоръчително.
<b>Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ)</b>		
<b>ефавиренц</b> (ралтегравир 400 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↓ 36% ралтегравир C <sub>12hr</sub> ↓ 21% ралтегравир C <sub>max</sub> ↓ 36%  (индукция на UGT1A1)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно).
<b>ефавиренц</b> (ралтегравир 1 200 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↓ 14% ралтегравир C <sub>24hr</sub> ↓ 6% ралтегравир C <sub>max</sub> ↓ 9%  (индукция на UGT1A1)	
<b>етравирин</b> (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 10% ралтегравир C <sub>12hr</sub> ↓ 34% ралтегравир C <sub>max</sub> ↓ 11%  (индукция на UGT1A1)  етравирин AUC ↑ 10% етравирин C <sub>12hr</sub> ↑ 17% етравирин C <sub>max</sub> ↑ 4%	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно) или етравирин.
<b>Нуклеозидни/тидни инхибитори на обратната транскриптаза</b>		
<b>тенофовир дизопроксил фумарат</b> (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 49% ралтегравир C <sub>12hr</sub> ↑ 3% ралтегравир C <sub>max</sub> ↑ 64%  (неизвестен механизъм на взаимодействие)  тенофовир AUC ↓ 10% тенофовир C <sub>24hr</sub> ↓ 13% тенофовир C <sub>max</sub> ↓ 23%	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно) или тенофовир дизопроксил фумарат.
<b>емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат</b> (ралтегравир 1 200 mg (2 x 600 mg) веднъж дневно)	Популационният ФК анализ показва, че ефектът на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат върху фармакокинетиката на ралтегравир е минимален (12% увеличение на относителната бионаличност) и не е статистически или клинично значим.  (неизвестен механизъм на взаимодействие)	
<b>CCR5 инхибитори</b>		
<b>маравирок</b> (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 37% ралтегравир C <sub>12hr</sub> ↓ 28% ралтегравир C <sub>max</sub> ↓ 33%  (неизвестен механизъм на взаимодействие)  маравирок AUC ↓ 14% маравирок C <sub>12hr</sub> ↓ 10%	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно) или маравирок.



Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
	маравирок $C_{max}$ ↓ 21%	
<b>АНТИМИКРОБНИ</b>		
<i>Антимикобактериални</i>		
рифампицин (ралтегравир 400 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↓ 40% ралтегравир $C_{12hr}$ ↓ 61% ралтегравир $C_{max}$ ↓ 38%  (индукция на UGT1A1)	Рифампицин намалява плазмените нива на ралтегравир. Ако едновременното приложение на рифампицин не може да се избегне, може да се обмисли удвояване на дозата (400 mg два пъти дневно) на ралтегравир (вж. точка 4.4).
	Екстраполация от проучване с 400 mg два пъти дневно	Едновременно приложение на ралтегравир (1 200 mg веднъж дневно) не е препоръчително.
<b>СЕДАТИВНИ</b>		
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.
<b>АНТИАЦИДИ, СЪДЪРЖАЩИ МЕТАЛНИ КАТИОНИ</b>		
антиацид, съдържащ алуминиев и магнезиев хидроксид (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 49% ралтегравир $C_{12hr}$ ↓ 63% ралтегравир $C_{max}$ ↓ 44%	Антиациди, съдържащи алуминий и магнезий, понижават плазмените нива на ралтегравир. Не е препоръчително едновременното приложение на ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно) с антиациди, съдържащи алуминий и/или магнезий.
	<u>2 часа преди прием на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 51% ралтегравир $C_{12hr}$ ↓ 56% ралтегравир $C_{max}$ ↓ 51%	
	<u>2 часа след прием на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 30% ралтегравир $C_{12hr}$ ↓ 57% ралтегравир $C_{max}$ ↓ 24%	
	<u>6 часа преди прием на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 13% ралтегравир $C_{12hr}$ ↓ 50% ралтегравир $C_{max}$ ↓ 10%	
	<u>6 часа след прием на ралтегравир</u>	



Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
	ралтегравир AUC ↓ 11% ралтегравир C <sub>12hr</sub> ↓ 49% ралтегравир C <sub>max</sub> ↓ 10%  (хелатиране на метални катиони)	
антиацид, съдържащ алуминиев/магнезиев хидроксид (ралтегравир 1 200 mg единична доза)	<u>12 часа след прием на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 14% ралтегравир C <sub>24hr</sub> ↓ 58% ралтегравир C <sub>max</sub> ↓ 14%  (хелатиране на метални катиони)	
антиацид, съдържащ калциев карбонат (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 55% ралтегравир C <sub>12hr</sub> ↓ 32% ралтегравир C <sub>max</sub> ↓ 52%  (хелатиране на метални катиони)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно).
антиацид, съдържащ калциев карбонат (ралтегравир 1 200 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↓ 72% ралтегравир C <sub>24hr</sub> ↓ 48% ралтегравир C <sub>max</sub> ↓ 74%  <u>12 часа след прием на ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 10% ралтегравир C <sub>24hr</sub> ↓ 57% ралтегравир C <sub>max</sub> ↓ 2%  (хелатиране на метални катиони)	Едновременно приложение на ралтегравир (1 200 mg веднъж дневно) не е препоръчително.
<b>Други МЕТАЛНИ КАТИОНИ</b>		
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.
<b>H<sub>2</sub> БЛОКЕРИ И ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА</b>		
омепразол (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 37% ралтегравир C <sub>12hr</sub> ↑ 24% ралтегравир C <sub>max</sub> ↑ 51%  (повишена разтворимост)	
фамотидин (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 44% ралтегравир C <sub>12hr</sub> ↑ 6% ралтегравир C <sub>max</sub> ↑ 60%  (повишена разтворимост)	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно).
средства, които променят рН на стомаха: инхибитори на протонната помпа (напр. омепразол),	Популационният ФК анализ показва, че ефектът на средствата, които променят рН на стомаха, върху	



Лекарствени продукти според терапевтичната област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното приложение
H2 блокери (напр. фамотидин, ранитидин, циметидин) (ралтегравир 1 200 mg)	фармакокинетиката на ралтегравир е минимален (8,8% понижаване на относителната бионаличност) и не е статистически или клинично значим.  (повишена разтворимост на активното вещество)	
<b>ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ</b>		
Етинил естрадиол Норелгестромин (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	Етинил естрадиол AUC ↓ 2% Етинил естрадиол C <sub>max</sub> ↑ 6% Норелгестромин AUC ↑ 14% Норелгестромин C <sub>max</sub> ↑ 29%	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир (400 mg два пъти дневно и 1 200 mg веднъж дневно) или хормоналния контрацептив (на базата на естроген и/или прогестерон).
<b>ОПИОИДНИ АНАЛГЕТИЦИ</b>		
метадон (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	метадон AUC ↔ метадон C <sub>max</sub> ↔	Не е необходима корекция на дозата 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 с експозиция на ралтегравир 400 mg два пъти дневно през първия триместър (за изхода от повече от 1 000 проспективно проследени случая на бременност) не показва малформативна токсичност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Неголям обем данни за бременни жени с експозиция на ралтегравир 400 mg два пъти дневно през втория и/или третия триместър (за изхода от 300-1 000 проспективно проследени случая на бременност) не показва 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 неумишлено 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 използват антиретровирусни средства за лечение на HIV инфекция при бременни и съответно да се намали рискът от вертикално предаване на HIV на новороденото, трябва да се вземат предвид данните от проучвания при животни, както и клиничният 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 кърмачетата.

## 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 проучвания 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 фумарат за период до 96 седмици. Вижте точка 5.1.

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение са главоболие, гадене и коремна болка. 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 проучвания.

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, сметени от изследователите за причинно свързани с ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ), както и нежеланите реакции, установени през постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системо-органни класове. Според честотата си се определят като чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органни класове	Честота	Нежелани реакции Ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)
Инфекции и инфестации	Нечести	генитален херпес, фоликулит, гастроентерит, херпес сивиле, херпес вирусна инфекция, херпес зостер, абсцес на лимфен възел, молури



Системо-органични класове	Честота	Нежелани реакции Ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)
		контагиозум, назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. 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 Нечести	понижен апетит кахексия, захарен диабет, дислипидемия, хиперхолестеролемия, хипергликемия, хиперлипидемия, хиперфагия, повишен апетит, полидипсия, нарушение на телесните мазнини
Психични нарушения	Чести Нечести	абнормни сънища, безсъние, кошмари, необичайно поведение, депресия психично нарушение, опит за самоубийство, тревожност, състояние на обърканост, потиснато настроение, тежка депресия, среднощно събуждане с трудно последващо заспиване, променено настроение, пристъп на паника, нарушен сън, суицидна идеация, суицидно поведение (особено при пациенти с анамнеза за психично заболяване)
Нарушения на нервната система	Чести Нечести	замайване, главоболие, психомоторна хиперактивност амнезия, синдром на карпалния 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 Нечести	вертиго 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	подуване на корема, коремна болка диария, флатуленция, гадене, повръщане, диспепсия



Системо-органични класове	Честота	Нежелани реакции Ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)
	Нечести	гастрит, коремен дискомфорт, болка в горната коремна област, чувствителност на корема, 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 Нечести	обрив акне, алоpecia, акнеформен дерматит, суха кожа, еритема, лицева атрофия, хиперхидроза, липоатрофия, придобита липодистрофия, липохипертрофия, нощно изпотяване, прурито, сърбеж, генерализиран сърбеж, макуларен обрив, макуло-папулозен обрив, обрив със сърбеж, кожна лезия, уртикария, ксеродерма, синдром на Stevens Johnson, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	артралгия, артрит, болка в гърба, болка в хълбока, мускулно-скелетна болка, миалгия, болка във врата, остеопения, болка в крайниците, тендонит, рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	бъбречна недостатъчност, нефрит, нефролитиоза, никтурия, бъбречна киста, бъбречно увреждане, тубулоинтерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	еректилна дисфункция, гинекомастия, менопаузални симптоми
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести Нечести	астения, умора, пирексия дискомфорт в гърдите, втрисане, оток на лицето, увеличение на мастната тъкан, усещане за нервност, общо неразположение, субмандибуларно образувание, периферен оток, болка
Изследвания	Чести  Нечести	повишена аланин аминотрансфераза, атипични лимфоцити, повишена аспартат аминотрансфераза, повишени триглицериди в кръвта, повишена липаза, повишена панкреатична амилаза в кръвта намален абсолютен брой на неутрофилите, повишена алкална фосфатаза, намален абсолютен брой на еритроцитите, намален хемоглобин, повишена кръвна амилаза, повишен



Системо-органични класове	Честота	Нежелани реакции Ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)
		кръвен билирубин, повишен холестерол в кръвта, повишен креатинин в кръвта, повишена кръвна захар, повишен уреен азот в кръвта, повишена креатин фосфокиназа, 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, червени кръвни клетки 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 с 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 имуноен дефицит. Рискът от развитие на злокачествени заболявания в тези проучвания е сходен в групите, получаващи ралтегравир, и в групите, получаващи сравнителни продукти.

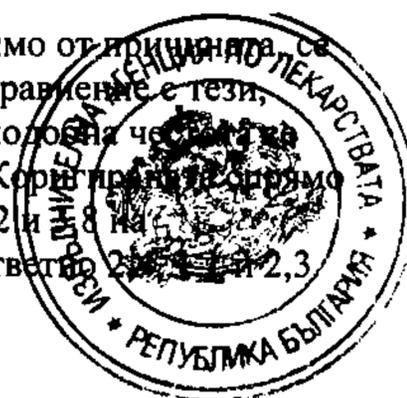
При пациенти, лекувани с ралтегравир, са наблюдавани отклонения в лабораторните резултати на креатинкиназата от степен 2-4. Съобщени са случаи на миопатия и рабдомиолиза. Да се използва с повишено внимание при пациенти, които са имали миопатия или рабдомиолиза в миналото или имат някакви предразполагащи 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 или продължително излагане на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата на това 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 възникне възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, съобщаваното време до настъпването варира и тези събития могат да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

За всяка от следните клинични нежелани реакции има поне по 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 активното вещество. Коригираната спрямо експозицията честота на обрива (всички причинители) е съответно 10,9, 4,2 и 8 на 100 пациентогодини (ПГ); а за обрив, свързан с активното вещество, е съответно 2,3, 0,3 и 2,3



на 100 ПГ. Наблюдаваните в клинични проучвания обриви са леки до умерени по тежест и не са довели до прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

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

При клинични проучвания 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 е малко 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 пациенти, лекувани с ралтегравир. 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 пациенти, лекувани с ралтегравир.

#### Педиатрична популация

Ралтегравир Виатрис 600 mg филмирана таблетка не е проучвана при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

#### *Деца и юноши на възраст от 2 до 18 години*

В изпитването IMPAАСТ P1066 ралтегравир два пъти дневно е проучен в комбинация с други антиретровирусни средства при 126 деца и юноши на възраст от 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 активното вещество нежелани реакции до 48-та седмица са сравними с наблюдаваните при възрастни.

Един пациент е получил свързани с активното вещество клинични нежелани реакции от степен 3 на психомоторна хиперактивност, необичайно поведение и инсомния; един пациент е развил сериозен алергичен обрив от 2-ра степен, свързан с активното вещество.

Един пациент е развил свързани с активното вещество 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 по-малко от 2 години*

В изпитването IMPAАСТ P1066 ралтегравир два пъти дневно също е проучен в комбинация с други антиретровирусни средства при 26 кърмачета и малки деца на възраст от 4 седмици до по-малко от 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 активното вещество нежелани реакции до 48-та седмица са сравними с наблюдаваните при възрастни.

Един пациент е развил свързан с активното вещество сериозен алергичен обрив, който 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 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; всички са проследени за период от 24 седмици. Няма клинично свързани с активното вещество нежелани реакции и има три свързани с активното вещество 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 (по едно от степен 1 и степен 2), счестени за несериозни и неизискващи 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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
Тел.: +359 2 8903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## **4.9 Предозиране**

Не е налична специфична информация за лечение при предозиране с ралтегравир.

При предозиране е разумно да се предприемат стандартните поддържащи мерки, като например отстраняване 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 потискането на интегрирането пречи на развитието на вирусната инфекция.



### Антивирусна активност *in vitro*

Ралтегравир в концентрации  $31 \pm 20$  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 H9IIIВ. Освен това, ралтегравир инхибира вирусната репликация в култури от митоген-активирани човешки мононуклеарни клетки от периферна кръв, инфектирани с различни, предимно клинични изолати на HIV-1, в това число изолати от 5 не-В подвида и изолати, резистентни към инхибитори на обратната транскриптаза и протеазни инхибитори. При едноциклов инфекциозен метод ралтегравир потиска инфектирането на 23 HIV изолата, 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 и добавянето на други мутации води до допълнително намаляване на вирусната възприемчивост към ралтегравир. Факторите, които намаляват вероятността от развитие на резистентност, включват по-ниски изходни стойности на вирусно натоварване и употреба 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

Доказателствата за ефикасност на ралтегравир се базират на анализите на 96-седмични данни от две рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани проучвания (BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2, протоколи 018 и 019) при провеждали антиретровирусно лечение, инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти, анализа на 240-седмични данни от рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано проучване (STARTMRK, протокол 021) при непровеждали антиретровирусно лечение, инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти, и анализа на 96-седмични данни от рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано проучване (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 проучвания) оценяват безопасността и антиретровирусната активност на ралтегравир 400 mg два пъти дневно спрямо плацебо в комбинация с оптимизирана основна терапия (OOT) при инфектирани с HIV пациенти на възраст 16 или повече години с документирана резистентност към поне едно активно вещество от всеки от 3-те класа (NNRTI, NRTI, PI) антиретровирусни продукти. Преди рандомизиране, OOT се избира от изследователя въз основа на предходната терапевтична анамнеза на пациента, както и за целта 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 ООТ са използвани АРТ с медиана 4.

Резултати от анализи на седмица 48 и седмица 96

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 в таблица 2.

Таблица 2. Резултати за ефикасност на седмици 48 и 96

Сборни BENCHMRK 1 и 2 Параметър	Седмица 48		Седмица 96	
	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)
<b>Процент HIV РНК &lt; 400 копия/ml (95% ДИ)</b>				
Всички пациенти <sup>†</sup>	72 (68; 76)	37 (31; 44)	62 (57; 66)	28 (23; 34)
Характеристика на изходно ниво <sup>‡</sup>				
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 <sup>3</sup>	61 (53; 69)	21 (13; 32)	51 (42; 60)	14 (7; 24)
> 50 и	80 (73; 85)	44 (33; 55)	70 (62; 77)	36 (25; 48)
≤ 200 клетки/mm <sup>3</sup>				
> 200 клетки/mm <sup>3</sup>	83 (76; 89)	51 (39; 63)	78 (70; 85)	42 (30; 55)
Оценка на чувствителността (GSS) <sup>§</sup>				
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)
<b>Процент HIV РНК &lt; 50 копия/ml (95% ДИ)</b>				
Всички пациенти <sup>†</sup>	62 (57; 67)	33 (27; 39)	57 (52; 62)	26 (21; 32)
Характеристика на изходно ниво <sup>‡</sup>				
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 <sup>3</sup>	50 (41; 58)	20 (12; 31)	50 (41; 58)	13 (6; 22)
> 50 и	67 (59; 74)	39 (28; 50)	65 (57; 72)	32 (22; 44)
≤ 200 клетки/mm <sup>3</sup>				
> 200 клетки/mm <sup>3</sup>	76 (68; 83)	44 (32; 56)	71 (62; 78)	41 (29; 53)
Оценка на чувствителността (GSS) <sup>§</sup>				
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)
<b>Средна промяна на CD4 клетките (95% ДИ), клетки/mm<sup>3</sup></b>				
Всички пациенти <sup>†</sup>	109 (98; 121)	45 (32; 57)	123 (110; 137)	49 (35; 63)
Характеристика на изходно ниво <sup>‡</sup>				
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 <sup>3</sup>	121 (100; 142)	33 (18; 48)	130 (104; 156)	42 (17; 67)
> 50 и	104 (88; 119)	47 (28; 66)	123 (103; 144)	56 (34; 79)
≤ 200 клетки/mm <sup>3</sup>				
> 200 клетки/mm <sup>3</sup>	104 (80; 129)	54 (24; 84)	117 (90; 143)	48 (23; 73)
Оценка на чувствителността (GSS) <sup>§</sup>				
0	81 (55; 106)	11 (4; 26)	97 (77; 124)	11 (4; 26)



Сборни BENCHMRK 1 и 2 Параметър	Седмица 48		Седмица 96	
	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)
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 преждевременно, след това се третират като неуспешно лекувани. Отчитат се процент пациенти с отговор и съответно 95% доверителен интервал (ДИ).

‡ 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 (genotypic sensitivity score, 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 активно вещество при ООТ. Също така, използването на дарунавир за ООТ при нелекувани предварително с дарунавир пациенти, се брой за едно активно вещество при ООТ.

С ралтегравир се постига вирусологичен отговор (при използване на подхода незавършен = неуспешен) от HIV РНК < 50 копия/ml при 61,7% от пациентите на седмица 16, при 62,1% на седмица 48 и при 57,0% на седмица 96. Някои пациенти развиват вирусологичен ребаунд между 16-та и 96-та седмица. Факторите, свързани 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 и 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 обратната 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 предходна 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 50 копия/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 от прилагане на ралтегравир с други две активни вещества.

#### Нелекувани възрастни пациенти (400 mg два пъти дневно)

STARTMRK (многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, активно контролно проучване) прави оценка на безопасността и антиретровирусната активност на ралтегравир 400 mg два пъти дневно спрямо ефавиренц 600 mg преди лягане в комбинация с емтрицитабин (+) тенофовир дизопроксил фумарат 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 получаващи ефавиренц 600 mg преди лягане, са сравними.

#### Резултати от анализи на седмица 48 и седмица 240

По отношение на първичната крайна точка за ефикасност, делът на пациентите, постигащи HIV РНК < 50 копия/ml на 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% ДИ от (-1,9; 10,3), което означава, че ралтегравир е неинфериорен по отношение на ефавиренц (p-стойност за неинфериорност < 0,001). На седмица 240 разликата между леченията (ралтегравир – ефавиренц) е 9,5% със съответен 95% ДИ от (1,7; 17,3). Резултатите на седмица 48 и седмица 240 за пациенти на препоръчителната доза ралтегравир 400 mg два пъти дневно от STARTMRK са показани в таблица 3.

**Таблица 3. Резултати за ефикасност на седмици 48 и 240**

Проучване STARTMRK Параметър	Седмица 48		Седмица 240	
	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно  (N = 281)	Ефавирен ц 600 mg преди лягане  (N = 282)	Ралтеграв ир 400 mg два пъти дневно  (N = 281)	Ефавиренц 600 mg преди лягане  (N = 282)
<b>Процент HIV РНК &lt; 50 копия/ml (95% ДИ)</b>				
Всички пациенти <sup>†</sup>	86 (81; 90)	82 (77; 86)	71 (65; 76)	61 (55; 67)
Характеристика на изходно ниво <sup>‡</sup>				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	91 (85; 95)	89 (83; 94)	70 (62; 77)	65 (56; 72)
HIV РНК ≤ 100 000 копия/ml	93 (86; 97)	89 (82; 94)	72 (64; 80)	58 (49; 66)
Брой на CD4 ≤ 50 клетки/mm <sup>3</sup>	84 (64; 95)	86 (67; 96)	58 (37; 77)	77 (58; 90)
Брой на CD4 > 50 и ≤ 200 клетки/mm <sup>3</sup>	89 (81; 95)	86 (77; 92)	67 (57; 76)	60 (50; 69)
Брой на CD4 > 200 клетки/mm <sup>3</sup>	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)
<b>Средна промяна на CD4 клетките (95% ДИ), клетки/mm<sup>3</sup></b>				
Всички пациенти <sup>†</sup>	189 (174; 204)	163 (148; 178)	374 (345; 403)	312 (284; 339)
Характеристика на изходно ниво <sup>‡</sup>				
HIV РНК > 100 000 копия/ml	196 (174; 219)	192 (169; 214)	392 (350; 435)	329 (293; 364)
HIV РНК ≤ 100 000 копия/ml	180 (160; 200)	134 (115; 153)	350 (312; 388)	294 (251; 337)
Брой на CD4 ≤ 50 клетки/mm <sup>3</sup>	170 (122; 218)	152 (123; 180)	304 (209; 399)	314 (242; 386)
Брой на CD4 > 50 и ≤ 200 клетки/mm <sup>3</sup>	193 (169; 217)	175 (151; 198)	413 (360; 465)	306 (264; 348)
Брой на CD4 > 200 клетки/mm <sup>3</sup>	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)

<sup>†</sup> Незавършил е провел неуспешно лечение пациент: пациенти, които завършват преждевременно, след това се третират като неуспешно лекувани. Отчитат се процент пациенти с отговор и съответно 95% доверителен интервал (ДИ).

<sup>‡</sup> 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 сулфат.



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

ONCEMRK (многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, активно контролно проучване; протокол 292) прави оценка на безопасността и антиретровирусната активност на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно в комбинация с емтрицитабин (+) тенофовир дизопроксил фумарат спрямо ралтегравир 400 mg два пъти дневно в комбинация с емтрицитабин (+) тенофовир дизопроксил фумарат при нелекувани, инфектирани с HIV, пациенти с HIV РНК > 1 000 копия/ml. Рандомизацията е стратифицирана по скринираните нива на HIV РНК ( $\leq 100\ 000$  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 получаващи 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, делът на пациентите, постигнали 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% ДИ 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 делът на пациентите, постигнали 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% ДИ от (-4,4; 7,3). Резултатите от седмица 48 и седмица 96 от ONCEMRK са показани в таблица 4.

Таблица 4. Резултати за ефикасност на седмици 48 и 96

Проучване ONCEMRK Параметър	Седмица 48		Седмица 96	
	Ралтегравир р 600 mg (1 200 mg веднъж дневно) (N = 531)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 266)	Ралтегравир р 600 mg (1 200 mg веднъж дневно) (N = 531)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 266)
Процент HIV РНК < 40 копия/ml (95% ДИ) Всички пациенти <sup>†</sup>	88,9 (85,9; 91,4)	88,3 (83,9; 91,9)	81,5 (78,0; 84,8)	80,1 (74,8; 84,7)
Характеристика на изходно ниво <sup>‡</sup> HIV РНК > 100 000 копия/ml	86,7 (80,0; 91,4)	83,8 (73,4; 91,3)	84,7 (77,5; 90,3)	82,9 (72,0; 90,8)
<math>\leq 100\ 000</math> 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 на CD4 $\leq 200$ клетки/mm <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup>	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 клетките (95% ДИ), клетки/mm <sup>3</sup> Всички пациенти <sup>‡</sup>	232 (215; 249)	234 (213; 255)	262 (243; 280)	262 (236; 288)
Характеристика на изходно ниво <sup>‡</sup> HIV РНК > 100 000 копия/ml	276 (245; 308)	256 (218; 294)	297 (263; 332)	281 (236; 327)



Проучване ONCEMRK Параметър	Седмица 48		Седмица 96	
	Ралтегравир р 600 mg (1 200 mg веднъж дневно) (N = 531)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 266)	Ралтегравир р 600 mg (1 200 mg веднъж дневно) (N = 531)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 266)
Брой на CD4 ≤ 100 000 копия/ml	214 (194; 235)	225 (199; 251)	248 (225; 270)	254 (224; 285)
Брой на CD4 ≤ 200 клетки/mm <sup>3</sup>	209 (176; 243)	209 (172; 245)	239 (196; 281)	242 (188; 296)
Брой на CD4 > 200 клетки/mm <sup>3</sup>	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 преждевременно, след това се третират като неуспешно лекувани. Отчитат се процент пациенти с отговор и съответно 95% доверителен интервал (ДИ).

‡ 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 веднъж дневно и ралтегравир 400 mg два пъти дневно се прилагат с емтрицитабин (+) тенофовир дизопроксил fumarat.

## 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.  $C_{12hr}$  на ралтегравир се повишава пропорционално на дозата в диапазон от 100 до 800 mg и малко по-малко от пропорционално на дозата в диапазона от 100 mg до 1 600 mg. Пропорционалността на дозата не е установена при пациенти.

При дозиране два пъти дневно, фармакокинетично 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  $C_{12hr}$ . 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 (с 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<sub>0-24</sub> 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 прилага със или без храна. При основните проучвания за безопасност и ефикасност при инфектирани с HIV пациенти, ралтегравир се прилага независимо от храната. Многократното приложение на ралтегравир след храна с умерено съдържание на мазнини не повлиява AUC на ралтегравир в клинично значим степен, като се повишава с 13% в сравнение с прием на гладно.  $C_{12hr}$  на ралтегравир е 66% по-висока и  $C_{max}$  е с 5% по-висока след храна с умерено съдържание на мазнини в сравнение с прием на гладно.



гладно. Прилагането на ралтегравир след храна с високо съдържание на мазнини повишава AUC и  $C_{max}$  приблизително 2 пъти и повишава  $C_{12hr}$  4,1 пъти. Приложението на ралтегравир след храна с ниско съдържание на мазнини намалява AUC и  $C_{max}$  съответно с 46% и 52%;  $C_{12hr}$  по същество не се променя. Изглежда храната увеличава фармакокинетичната вариабилност спрямо приема на гладно.

Ралтегравир 600 mg таблетки (2 x 600 mg веднъж дневно) може да се прилага 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-слаб ефект на храната в сравнение с 400 mg два пъти дневно, когато се изследва при условия на хранене с високо и ниско съдържание на мазнини. Приложението на ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно с храна с ниско съдържание на мазнини намалява  $AUC_{0-last}$  с 42%, намалява  $C_{max}$  с 52% и намалява  $C_{24hr}$  с 16%. Приложението с храна с високо съдържание на мазнини води до увеличаване на  $AUC_{0-last}$  с 1,9%, намаляване на  $C_{max}$  с 28% и намаляване на  $C_{24hr}$  с 12%.

Като цяло се наблюдава значителна вариабилност във фармакокинетиката на ралтегравир. За проследената в BENCHMRK 1 и 2  $C_{12hr}$ , 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  $\mu M$ .

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

Привидният терминален полуживот на ралтегравир е приблизително 9 часа, с по-кратка  $\alpha$ -фаза на полуживот (~ 1 час), която съставлява голяма част от AUC. След перорално приложение на доза радиоизотопно маркиран ралтегравир, 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; оставащата радиоактивност в плазмата се дължи на ралтегравир-глюкуронид. Проучвания, използващи изоформ-селективни химически инхибитори и кДНК-експресирани UDP-глюкуронозилтрансферази (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-медиано глюкурониране.



### *UGT1A1 полиморфизъм*

При сравнение на 30 лица с генотип \*28/\*28 с 27 лица с див тип генотип, средното геометрично съотношение (90% ДИ) на AUC е 1,41 (0,96; 2,09) и средното геометрично съотношение на C<sub>12hr</sub> е 1,91 (1,43; 2,55). Не се счита за необходимо коригиране на дозата при лица с понижена UGT1A1 активност поради генетичен полиморфизъм.

### Специални популации

#### *Педиатрична популация*

Ралтегравир Виатрис се предлага само като 600 mg таблетки. Ако е необходима различна доза, трябва да се използват други продукти, съдържащи ралтегравир, които предоставят такава възможност (вж. точка 4.2). Други продукти, съдържащи ралтегравир в концентрация от 400 mg, се предлагат също под формата на таблетки за дъвчене и на гранули за перорална суспензия. Въз основа на проучване за сравняване на лекарствените форми при здрави възрастни доброволци, таблетката за дъвчене и гранулите за перорална суспензия имат по-висока орална бионаличност в сравнение с таблетката от 400 mg. За допълнителна информация относно дозирането на други лекарствени продукти, вижте съответните им КХП.

#### *Старческа възраст*

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

#### *Пол, раса, етническа принадлежност и телесно тегло*

Няма клинично значими фармакокинетични разлики, дължащи се на пол, раса, етническа принадлежност или телесно тегло при възрастни за ралтегравир 400 mg два пъти дневно и не е установен клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ралтегравир. За ралтегравир 1 200 mg (2 x 600 mg) веднъж дневно, популационният фармакокинетичен анализ също показва, че влиянието на пол, раса, етническа принадлежност и телесно тегло не е клинично значимо.

#### *Бъбречно увреждане*

Бъбречният клирънс на непроменен лекарствен продукт е второстепенен път на 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 приложение преди диализна сесия. Не е провеждано проучване за бъбречно увреждане с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно, но въз основа на резултатите с таблетки от 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 (вж. точки 4.2 и 4.4). Не е провеждано проучване за чернодробно увреждане с ралтегравир 1 200 mg веднъж дневно, но въз основа на резултатите с таблетки от 400 mg два пъти дневно не се очаква клинично значим ефект при леко и умерено чернодробно увреждане.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проведени са неклинични токсикологични проучвания с ралтегравир, включително конвенционални проучвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, токсичност върху развитието и ювенилна токсичност, при мишки, плъхове, кучета и зайци. Ефектът при нива на експозиция, значително по-големи от клиничните нива на експозиция, 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

Проучване за канцерогенност на ралтегравир при мишки не показва канцерогенен потенциал. При най-високите дозови нива, 400 mg/kg/дневно при женски и 250 mg/kg/дневно при мъжки, системната експозиция е подобна на тази при клинични дози от 1 200 mg веднъж дневно. При плъхове се установяват тумори (сквамозноклетъчен карцином) на носа/назофаринкса при 300 и 600 mg/kg/дневно при женски и при 300 mg/kg/ден при мъжки. Тази неоплазия може да е резултат от локално отлагане и/или аспирация на лекарството върху лигавицата на носа/назофаринкса по време на перорален прием на дозата и последващо хронично дразнене и възпаление; вероятно е това да е от ограничено значение за предвидената клинична употреба. При NOAEL системната експозиция е подобна на тази при клиничната доза от 1 200 mg веднъж дневно. Резултатите от стандартните проучвания за генотоксичност за оценка на мутагенността и кластогенността са отрицателни.

## Токсичност върху развитието

Ралтегравир не е тератогенен при проучвания за токсичност върху развитието при плъхове и зайци. Според стойностите на AUC<sub>0-24hr</sub>, леко повишение в честотата на случаите със свръхбройни ребра, отклонение от нормалния процес на развитие, се наблюдава при фетуси на женски плъхове при експозиция на ралтегравир приблизително 4,4-кратно по-висока от тази при хора при препоръчаната доза при хора (recommended human dose, 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

Калциев сулфат (E516)

Микрокристална целулоза (E460)

Колоиден безводен силициев диоксид

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Поливинилов алкохол (E1203)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350 (E1521)

Талк (E553b)

Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо



### **6.3 Срок на годност**

24 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Блистер: Да не се съхранява над 30 °С.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Бутилка: Да не се съхранява над 30 °С.  
Съхранявайте бутилката плътно затворена с десиканта, за да се предпази от влага.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

ОПА/алуминий/PVC-алуминиев блистер от 60 таблетки.  
ОПА/алуминий/PVC-алуминиев едnodозов блистер от 60 x 1 таблетки.

Бяла индукционно запечатана бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), със сушител и бяла непрозрачна полипропиленова (PP) капачка на винт, съдържаща 60 или 180 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Viatrix Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Ирландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Per. № 20250189

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

Дата на първо разрешаване: 03 юни 2025 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

11/2025

