

1. LEGEMIDLETS NAVN

ISENTRESS 600 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg raltegravir (som kalium).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver 600 mg tablett inneholder 5,72 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Gul, oval tablett med dimensjonene 19,1 mm × 9,7 mm × 6,1 mm, merket med MSD firmalogo og «242» på den ene siden og umerket på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

ISENTRESS 600 mg filmdrasjerte tabletter er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av HIV-1-infeksjon (humant immunsviktvirus) hos voksne og pediatriske pasienter som veier minst 40 kg (se pkt. 4.2, 4.4, 5.1 og 5.2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres av en lege med erfaring innen behandling av HIV-infeksjon.

Dosering

ISENTRESS bør brukes i kombinasjon med annen aktiv antiretroviral behandling (ART) (se pkt. 4.4 og 5.1).

Voksne og pediatrisk populasjon

Hos voksne og pediatriske pasienter (som veier minst 40 kg) er den anbefalte dosen 1200 mg (to tabletter på 600 mg) én gang daglig hos behandlingsnaive pasienter eller pasienter som er virologisk suppressert på et initialt regime med 400 mg ISENTRESS to ganger daglig.

Ytterligere formuleringer og styrker som er tilgjengelige:

ISENTRESS er også tilgjengelig som en 400 mg tablett til bruk to ganger daglig hos HIV-infiserte voksne, barn eller ungdom som veier 25 kg eller mer. Tabletten på 400 mg bør ikke brukes til å administrere regimet på 1200 mg én gang daglig. Se preparatomtalen til 400 mg for ytterligere doseringsinformasjon.

ISENTRESS finnes også som tyggetabletter og som et granulat til mikstur. For ytterligere doseringsinformasjon henvises det til preparatomtalene til tyggetablettene og granulatet til mikstur. Sikkerheten og effekten av raltegravir hos nyfødte som er premature (< 37. svangerskapsuke) og med lav fødselsvekt (< 2000 g), har ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelige for denne populasjonen, og ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Maksimumsdose for tyggetabletten er 300 mg to ganger daglig. Ettersom formuleringene har ulike farmakokinetiske profiler, skal verken tyggetabletter eller granulat til mikstur erstattes med 400 mg eller 600 mg filmdrasjerte tabletter (se pkt. 5.2). Tyggetablettene og granulatet til mikstur er ikke undersøkt hos HIV-infisert ungdom (12 til 18 år) eller voksne.

Eldre

Det foreligger begrenset informasjon angående bruk av raltegravir hos eldre (se pkt. 5.2). Derfor bør ISENTRESS brukes med forsiktighet i denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Sikkerhet og effekt ved bruk av raltegravir hos pasienter med underliggende alvorlige leversykdommer er ikke fastlagt. Derfor bør ISENTRESS brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Formuleringen ISENTRESS 600 mg filmdrasjerte tabletter bør ikke brukes til barn som veier mindre enn 40 kg.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

ISENTRESS 600 mg tabletter kan administreres med eller uten mat, som en dose på 1200 mg én gang daglig.

Tablettene skal ikke tygges, knuses eller deles på grunn av forventede forandringer i den farmakokinetiske profilen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Pasientene bør informeres om at aktuell antiretroviral behandling ikke helbreder HIV, og at det ikke er vist at den hindrer overføringen av HIV til andre via kontakt med blod. Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

Raltegravir har en relativt lav genetisk resistensbarriere. Hvis mulig, skal raltegravir derfor gis sammen med to andre aktive ART for å minimalisere potensialet for virologisk svikt og utvikling av resistens (se pkt. 5.1).

Hos behandlingsnaive pasienter er dataene fra kliniske studier på bruk av raltegravir begrenset til bruk sammen med to nukleosidreverstranskriptasehemmere (NRTIs) (emtricitabin og tenofovirdisoproksilfumarat).

Depresjon

Depresjon, inkludert selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, er rapportert, spesielt hos pasienter med depresjon eller psykiatiske lidelser i anamnesen. Forsiktighet bør utvises ved bruk hos pasienter med depresjon eller psykiatrisk lidelse i anamnesen.

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt ved bruk av raltegravir hos pasienter med underliggende alvorlige leversykdommer er ikke fastlagt. Derfor bør raltegravir brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon i anamnesen, inkludert kronisk hepatitt, har en økt frekvens av unormal leverfunksjon under antiretroviral kombinasjonsbehandling og bør følges opp i henhold til standard retningslinjer. Hvis det er tegn som tyder på forverring av leversykdom hos slike pasienter, bør det vurderes å avbryte eller seponere behandlingen.

Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som bruker antiretroviral kombinasjonsbehandling, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger.

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholinntak, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er tilfeller av osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksposering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling. Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerter, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART) kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener som kan forårsake alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomene. Vanligvis ses slike reaksjoner i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirusretinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jiroveci* (tidligere kjent som *Pneumocystis carinii*). Alle symptomer på inflammasjon bør evalueres, og behandling bør initieres ved behov.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

Atazanavir

Samtidig administrering av 1200 mg raltegravir én gang daglig med atazanavir resulterte i økt plasmanivå av raltegravir. Samtidig administrering er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Tipranavir/ritonavir

Samtidig administrering av 1200 mg raltegravir én gang daglig med tipranavir/ritonavir kan resultere i reduserte bunnivåer av raltegravir i plasma. Samtidig administrering er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Antacida

Samtidig administrering av 1200 mg raltegravir én gang daglig med kalsiumkarbonat og antacida med aluminium og magnesium førte til redusert plasmanivå av raltegravir. Samtidig administrering er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Sterke indukere av legemiddelmetaboliserende enzymer

Sterke indukere av legemiddelmetaboliserende enzymer (f.eks. rifampicin) har ikke blitt studert sammen med 1200 mg raltegravir én gang daglig, men kan resultere i reduserte bunnivåer av raltegravir i plasma. Samtidig administrering av 1200 mg raltegravir én gang daglig er derfor ikke anbefalt.

Myopati og rabdomyolyse

Myopati og rabdomyolyse er rapportert. Brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt myopati eller rabdomyolyse, eller som har andre predisponerende faktorer, f.eks. pasienter som samtidig får andre legemidler som er forbundet med disse tilstandene (se pkt. 4.8).

Alvorlige hud- og overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige, potensielt livstruende og dødelige hudreaksjoner er rapportert hos pasienter som har tatt raltegravir, i de fleste tilfeller samtidig med andre legemidler som er forbundet med disse reaksjonene. Disse inkluderer tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Overfølsomhetsreaksjoner har også vært rapportert, og disse ble karakterisert av utslett, konstitusjonelle funn og enkelte ganger nedsatt organfunksjon, inkludert leversvikt. Seponer raltegravir og eventuelle andre mistenkte virkestoffer umiddelbart dersom tegn eller symptomer på alvorlige hudreaksjoner eller overfølsomhetsreaksjoner oppstår (inkludert, men ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett med feber, generell sykdomsfølelse, utmattelse (fatigue), smerter i muskler eller ledd, blemmer, munnsår, konjunktivitt, ansiktsødem, hepatitt, eosinofili, angioødem). Klinisk status, inkludert leveraminotransferaser, bør monitoreres og egnet behandling igangsettes. Forsinket seponering av behandling med raltegravir eller andre mistenkte virkestoffer etter at alvorlig utslett er utviklet, kan føre til en livstruende reaksjon.

Utslett

Utslett forekom hyppigere hos tidligere behandlede pasienter som fikk behandlingsregimer som inneholdt raltegravir og darunavir, enn hos pasienter som fikk raltegravir uten darunavir eller darunavir uten raltegravir (se pkt. 4.8).

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro er raltegravir en svak hemmer av organisk aniontransportør, (OAT)1 (IC₅₀ på 109 µM) og OAT3 (IC₅₀ på 18,8 µM). Ved samtidig administrering av raltegravir 1200 mg én gang daglig med sensitive OAT1- og/eller OAT3-substrater må forsiktighet utvises.

In vitro-studier antyder at raltegravir ikke er et substrat for cytokrom P450 (CYP)-enzymer; ikke hemmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A; ikke hemmer UDP-glukuronosyltransferasene (UGT) 1A1 og 2B7; ikke inducerer CYP3A4 og er ikke en hemmer av P-glykoprotein (P-gp), brystkreftresistensprotein (BRCP), organiske aniontransporterende polypeptider (OATP) 1B1, OATP1B3, organiske kationtransportører (OCT) 1 og OCT2, eller multidrug- og toksineksstrusjonsproteiner (MATE) 1 og MATE2-K. Basert på disse dataene forventes

det ikke at raltegravir vil påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrater for disse enzymene eller transportørene.

Basert på *in vitro*- og *in vivo*-studier elimineres raltegravir hovedsakelig ved metabolisme via en UGT1A1-mediert glukuronideringsvei.

Betydelig inter- og intraindividuell variasjon ble sett i farmakokinetikken til raltegravir.

Effekten av raltegravir på farmakokinetikken til andre legemidler

I interaksjonsstudier med 400 mg raltegravir to ganger daglig hadde raltegravir ingen effekt av klinisk betydning på farmakokinetikken til etravirin, maraviroc, tenofoviridisoproksilfumarat, hormonelle prevensjonsmidler, metadon, midazolam eller boceprevir. Disse funnene kan overføres til 1200 mg raltegravir én gang daglig, og ingen dosejustering er nødvendig for disse legemidlene.

I noen studier resulterte samtidig administrering av tabletter med 400 mg raltegravir to ganger daglig med darunavir i en beskjeden, men klinisk ubetydelig, reduksjon av plasmakonsentrasjonene til darunavir. Basert på størrelsen av effekten observert med 400 mg raltegravir to ganger daglig er det forventet at virkningen av 1200 mg raltegravir én gang daglig på plasmakonsentrasjonene av darunavir sannsynligvis er uten klinisk betydning.

Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til raltegravir

Indusere av legemiddelmetaboliserende enzymer

Betydningen av legemidler som er sterke indukere av UGT1A1, slik som rifampicin, ved 1200 mg raltegravir én gang daglig er ukjent, men samtidig administrering vil sannsynligvis redusere bunnivået av raltegravir basert på reduksjon i bunnkonsentrasjonen observert med 400 mg raltegravir to ganger daglig. Derfor er samtidig administrering av 1200 mg raltegravir én gang daglig ikke anbefalt. Påvirkningen av andre sterke indukere av legemiddelmetaboliserende enzymer, som fenytoin og fenobarbital, på UGT1A1 er ukjent. Derfor er samtidig administrering av 1200 mg raltegravir én gang daglig ikke anbefalt. I legemiddelinteraksjonsstudier hadde ikke efavirenz klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til 1200 mg raltegravir én gang daglig. Derfor kan andre mindre potente indukere (f.eks. efavirenz, nevirapin, rifabutin, glukokortikoider, johannesurt og pioglitazon) brukes med den anbefalte dosen av raltegravir.

Hemmere av UGT1A1

Samtidig administrering av atazanavir med 1200 mg raltegravir én gang daglig økte plasmanivået av raltegravir signifikant. Derfor er samtidig administrering av 1200 mg raltegravir én gang daglig og atazanavir ikke anbefalt.

Antacida

Samtidig administrering av 1200 mg raltegravir én gang daglig med aluminium-/magnesium- og kalsiumkarbonatholdige antacida vil sannsynligvis føre til klinisk signifikant reduksjon i bunnivåene av raltegravir i plasma. Basert på disse funnene anbefales ikke samtidig administrering av aluminium-/magnesium- og kalsiumkarbonatholdige antacida med 1200 mg raltegravir én gang daglig.

Legemidler som øker gastrisk pH

Farmakokinetiske populasjonsanalyser fra ONCEMRK (protokoll 292) viste at samtidig administrering av 1200 mg raltegravir én gang daglig med protonpumpehemmere eller H₂-antagonister ikke resulterte i statistisk signifikante endringer i farmakokinetikken til raltegravir. Sammenlignbare resultater på effekt og sikkerhet ble oppnådd i fravær eller nærvær av disse legemidlene som endrer gastrisk pH. Basert på disse dataene kan protonpumpehemmere og H₂-antagonister administreres samtidig med 1200 mg raltegravir én gang daglig.

Ytterligere hensyn

Ingen studier er blitt utført for å evaluere legemiddelinteraksjoner av ritonavir, tipranavir/ritonavir, boceprevir eller etravirin sammen med 1200 mg raltegravir (2 × 600 mg) én gang daglig. Mens

størrelsen av endringen i raltegravireksponering med 400 mg raltegravir to ganger daglig forårsaket av ritonavir, boceprevir eller etravirin var liten, var effekten av tipranavir/ritonavir større (GMR C_{bunn} = 0,45; GMR AUC = 0,76). Samtidig administrering av 1200 mg raltegravir én gang daglig og tipranavir/ritonavir anbefales ikke.

Tidligere studier av 400 mg raltegravir to ganger daglig viste at samtidig administrering av tenofovirdisoproksilfumarat (en komponent av emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat) økte eksponeringen av raltegravir. Emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat ble forbundet med økning i biotilgjengeligheten av 1200 mg raltegravir én gang daglig med 12 %, men betydningen av dette er ikke klinisk relevant. Derfor kan emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat administreres samtidig med 1200 mg raltegravir én gang daglig.

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Omfattende legemiddelinteraksjonsstudier ble utført med 400 mg raltegravir to ganger daglig, og et begrenset antall legemiddelinteraksjonsstudier ble utført med 1200 mg raltegravir én gang daglig.

Tabell 1 viser alle tilgjengelige data fra interaksjonsstudier sammen med anbefalinger for samtidig administrering.

Tabell 1
Farmakokinetiske interaksjonsdata

Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering
ANTIRETROVIRALE LEGEMIDLER		
<i>Proteasehemmere (PI)</i>		
atazanavir /ritonavir (400 mg raltegravir to ganger daglig)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C_{12t} ↑ 77 % raltegravir C_{max} ↑ 24 % (UGT1A1-hemming)	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir (400 mg to ganger daglig).
atazanavir (1200 mg raltegravir, enkeltdose)	raltegravir AUC ↑ 67 % raltegravir C_{24t} ↑ 26 % raltegravir C_{max} ↑ 16 % (UGT1A1-hemming)	Samtidig administrering av raltegravir (1200 mg én gang daglig) er ikke anbefalt.
tipranavir /ritonavir (400 mg raltegravir to ganger daglig)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C_{12t} ↓ 55 % raltegravir C_{max} ↓ 18 % (UGT1A1-induksjon)	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir (400 mg to ganger daglig).
	Ekstrapolert fra studie med 400 mg to ganger daglig	Samtidig administrering av raltegravir (1200 mg én gang daglig) er ikke anbefalt.
<i>Ikke-nukleosidreverstranskriptasehemmere (NNRTIs)</i>		
efavirenz (400 mg raltegravir, enkeltdose)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C_{12t} ↓ 21 % raltegravir C_{max} ↓ 36 % (UGT1A1-induksjon)	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir (400 mg to ganger daglig og 1200 mg én gang daglig).
efavirenz (1200 mg raltegravir, enkeltdose)	raltegravir AUC ↓ 14 % raltegravir C_{24t} ↓ 6 % raltegravir C_{max} ↓ 9 % (UGT1A1-induksjon)	

Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering
etravirin (400 mg raltegravir to ganger daglig)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C _{12t} ↓ 34 % raltegravir C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1-induksjon) etravirin AUC ↑ 10 % etravirin C _{12t} ↑ 17 % etravirin C _{max} ↑ 4 %	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir (400 mg to ganger daglig og 1200 mg én gang daglig) eller etravirin.
<i>Nukleosid-/nukleotidreverskriptasehemmere</i>		
tenofovirdisoproksilfumarat (400 mg raltegravir to ganger daglig)	raltegravir AUC ↑ 49 % raltegravir C _{12t} ↑ 3 % raltegravir C _{max} ↑ 64 % (interaksjonsmekanisme ukjent) tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C _{24t} ↓ 13 % tenofovir C _{max} ↓ 23 %	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir (400 mg to ganger daglig og 1200 mg én gang daglig) eller tenofovirdisoproksilfumarat.
emtricitabin og tenofovirdisoproksilfumarat (1200 mg raltegravir [2 × 600 mg] én gang daglig)	Farmakokinetiske populasjonsanalyser har vist at effekten av emtricitabin/tenofovir-disoproksilfumarat på farmakokinetikken til raltegravir er minimal (12 % økning i relativ biotilgjengelighet) og ikke statistisk eller klinisk signifikant. (interaksjonsmekanisme ukjent)	
<i>CCR5-hemmere</i>		
maraviroc (400 mg raltegravir to ganger daglig)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C _{12t} ↓ 28 % raltegravir C _{max} ↓ 33 % (interaksjonsmekanisme ukjent) maraviroc AUC ↓ 14 % maraviroc C _{12t} ↓ 10 % maraviroc C _{max} ↓ 21 %	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir (400 mg to ganger daglig og 1200 mg én gang daglig) eller maraviroc.
ANTIVIRALE LEGEMIDLER MOT HCV		
<i>NS3/4A-proteasehemmere (PI)</i>		
boceprevir (400 mg raltegravir, enkeltdose)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C _{12t} ↓ 25 % raltegravir C _{max} ↑ 11 % (interaksjonsmekanisme ukjent)	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir (400 mg to ganger daglig og 1200 mg én gang daglig) eller boceprevir.

Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering
ANTIMIKROBIELLE LEGEMIDLER		
<i>Antimykobakterielle legemidler</i>		
rifampicin (400 mg raltegravir, enkeltdose)	raltegravir AUC ↓40 % raltegravir C _{12t} ↓ 61 % raltegravir C _{max} ↓ 38 % (UGT1A1-induksjon)	Rifampicin reduserer plasmanivåene av raltegravir. Hvis samtidig administrering med rifampicin ikke kan unngås, kan man vurdere å doble dosen av raltegravir (400 mg to ganger daglig).
	Ekstrapolert fra studie med 400 mg to ganger daglig	Samtidig administrering av raltegravir (1200 mg én gang daglig) er ikke anbefalt.
SEDATIVA		
midazolam (400 mg raltegravir to ganger daglig)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C _{max} ↑ 3 %	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir (400 mg to ganger daglig og 1200 mg én gang daglig) eller midazolam. Disse resultatene indikerer at raltegravir ikke er en induser eller hemmer av CYP3A4, og det er derfor ikke forventet at raltegravir vil påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrater for CYP3A4.
METALLISKE KATIONANTACIDA		
aluminium- og magnesiumhydroksidholdige antacida (400 mg raltegravir to ganger daglig)	raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C _{12t} ↓ 63 % raltegravir C _{max} ↓ 44 % <u>2 timer før raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C _{12t} ↓ 56 % raltegravir C _{max} ↓ 51 % <u>2 timer etter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C _{12t} ↓ 57 % raltegravir C _{max} ↓ 24 % <u>6 timer før raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C _{12t} ↓ 50 % raltegravir C _{max} ↓ 10 % <u>6 timer etter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C _{12t} ↓ 49 % raltegravir C _{max} ↓ 10 % (chelatdannelse av metalliske kationer)	Aluminium- og magnesiumholdige antacida reduserer plasmanivået av raltegravir. Samtidig administrering av raltegravir (400 mg to ganger daglig og 1200 mg én gang daglig) og aluminium- og/eller magnesiumholdige antacida er ikke anbefalt.

Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering
aluminium- og magnesium-hydroksidholdige antacida (1200 mg raltegravir, enkeltdose)	<u>12 timer etter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 14 % raltegravir C _{24t} ↓ 58 % raltegravir C _{max} ↓ 14 % (chelatdannelse av metalliske kationer)	
kalsiumkarbonatholdige antacida (400 mg raltegravir to ganger daglig)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C _{12t} ↓ 32 % raltegravir C _{max} ↓ 52 % (chelatdannelse av metalliske kationer)	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir (400 mg to ganger daglig).
kalsiumkarbonatholdige antacida (1200 mg raltegravir, enkeltdose)	raltegravir AUC ↓ 72 % raltegravir C _{24t} ↓ 48 % raltegravir C _{max} ↓ 74 % <u>12 timer etter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C _{24t} ↓ 57 % raltegravir C _{max} ↓ 2 % (chelatdannelse av metalliske kationer)	Samtidig administrering av raltegravir (1200 mg én gang daglig) er ikke anbefalt.
Andre METALLISKE KATION jernsalter	Forventet: raltegravir AUC ↓ (chelatdannelse av metalliske kationer)	Gitt samtidig, forventes jernsalter å redusere plasmanivåene av raltegravir. Administrering av jernsalter minst to timer før eller etter administrering av raltegravir kan begrense denne effekten.
H₂-RESEPTORANTAGONISTER OG PROTONPUMPEHEMMERE		
omeprazol (400 mg raltegravir to ganger daglig)	raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C _{12t} ↑ 24 % raltegravir C _{max} ↑ 51 % (økt oppløselighet)	Ingen dosejustering er nødvendig for raltegravir (400 mg to ganger daglig og 1200 mg én gang daglig).
famotidin (400 mg raltegravir to ganger daglig)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C _{12t} ↑ 6 % raltegravir C _{max} ↑ 60 % (økt oppløselighet)	
legemidler som endrer gastrisk pH: protonpumpehemmere (f.eks. omeprazol), H ₂ -reseptorantagonister (f.eks. famotidin, ranitidin, cimetidin) (1200 mg raltegravir)	Farmakokinetiske populasjonsanalyser har vist at effekten av legemidler som endrer gastrisk pH, på farmakokinetikken til raltegravir er minimal (8,8 % reduksjon i relativ biotilgjengelighet) og ikke statistisk eller klinisk signifikant. (økt oppløselighet)	
HORMONELLE PREVENSMIDLER		

Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering
etinyløstradiol norelgestromin (400 mg raltegravir to ganger daglig)	etinyløstradiol AUC ↓ 2 % etinyløstradiol C _{max} ↑ 6 % norelgestromin AUC ↑ 14 % norelgestromin C _{max} ↑ 29 %	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir (400 mg to ganger daglig og 1200 mg én gang daglig) eller hormonelle prevensjonsmidler (østrogen- og/eller progesteronbaserte)
OPIOIDANALGETIKA		
metadon (400 mg raltegravir to ganger daglig)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir (400 mg to ganger daglig og 1200 mg én gang daglig) eller metadon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data for bruk av 1200 mg raltegravir én gang daglig hos gravide kvinner. En stor mengde data hos gravide kvinner eksponert for raltegravir 400 mg to ganger daglig i løpet av første trimester (utfallet av mer enn 1000 potensielle graviditeter) indikerer ingen toksiske misdannelser. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

En moderat mengde data hos gravide kvinner eksponert for raltegravir 400 mg to ganger daglig i løpet av andre og/eller tredje trimester (utfallet av mellom 300-1000 potensielle graviditeter) indikerer ingen økt risiko for føto/neonatal-toksisitet.

Raltegravir 1200 mg er ikke anbefalt under graviditet.

Antiretroviralt graviditetsregister

For å overvåke det maternelle/føtale utfallet hos pasienter som ved en feiltagelse fikk raltegravir under graviditeten, er det etablert et antiretroviralt graviditetsregister. Leger oppfordres til å registrere pasientene i dette registeret.

Generelt når man bestemmer seg for å behandle HIV-infeksjon hos gravide kvinner med antiretrovirale legemidler, og dermed redusere risikoen for vertikal HIV-overføring til den nyfødte, bør så vel dyredata som klinisk erfaring hos gravide kvinner vurderes for å karakterisere fosterets sikkerhet.

Amming

Raltegravir/metabolitter skilles ut i morsmelk i en slik grad at det er sannsynlig at det påvirker nyfødte/spedbarn som ammes. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av raltegravir/metabolitter i melk (for detaljer, se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes.

Raltegravir skal ikke brukes ved amming. For å forhindre overføring av HIV anbefales det generelt at mødre infisert med HIV ikke ammer spedbarna sine.

Fertilitet

Det er ikke sett effekt på fertilitet hos verken hann- eller hunnrotter ved doser opptil 600 mg/kg/dag, noe som gir en 3 ganger høyere eksponering enn den ved anbefalt human dose.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Svimmelhet er rapportert hos noen pasienter hvor raltegravir er en del av behandlingsregimet. Svimmelhet kan påvirke noen pasienters evne til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I randomiserte kliniske studier ble 400 mg raltegravir administrert to ganger daglig i kombinasjon med fast eller optimalisert bakgrunnsbehandlingsregime til behandlingsnaive (N = 547) og tidligere behandlede (N = 462) voksne i opptil 96 uker. Ytterligere 531 behandlingsnaive voksne har fått 1200 mg raltegravir en gang daglig sammen med emtricitabin og tenofovirdisoproksilfumarat i opptil 96 uker. Se pkt. 5.1.

De vanligst rapporterte bivirkningene under behandling var hodepine, kvalme og magesmerter. De vanligst rapporterte alvorlige bivirkningene var immunrekonstitusjonssyndrom og utslett. Seponeringsraten for raltegravir, grunnet bivirkninger, var 5 % eller mindre i kliniske studier.

Etter markedsføring var rabdomyolyse en mindre vanlig rapportert alvorlig bivirkning ved bruk av 400 mg raltegravir to ganger.

Bivirkningstabell

Bivirkninger vurdert av utprøverne til å være årsaksrelatert til raltegravir (alene eller i kombinasjon med annen ART), så vel som bivirkninger observert etter markedsføring, er angitt nedenfor etter organklassesystem. Frekvenser er definert som vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombinasjon med annen ART)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	genital herpes, follikulitt, gastroenteritt, herpes simplex, herpes virus infeksjon, herpes zoster, influensa, abscesser i lymfeknutene, molluscum contagiosum, nasofaryngitt, infeksjon i øvre luftveier
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Mindre vanlige	papillomer i huden
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	anemi, jernmangelanemi, smerter i lymfeknuter, lymfadenopati, nøytropeni, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	immunrekonstitusjonssyndrom, overfølsomhet overfor legemidler, overfølsomhet
Stoffskifte-og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	nedsatt appetitt kakeksi, diabetes mellitus, dyslipidemi, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hyperlipidemi, hyperfagi, økt appetitt, polydipsi, unormalt kroppsfett
Psykiatriske lidelser	Vanlige	unormale drømmer, insomnia, mareritt, unormal oppførsel, depresjon

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombinasjon med annen ART)
	Mindre vanlige	mental sykdom, selvmordsforsøk, angst, forvirringstilstander, nedtrykthet, alvorlig depresjon, middels insomnia, humørsvingninger, panikkanfall, søvnforstyrrelser, suicidale tanker, suicidal oppførsel (spesielt hos pasienter med psykiatrisk sykdom i anamnesen)
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	svimmelhet, hodepine, psykomotorisk hyperaktivitet
	Mindre vanlige	amnesi, karpaltunnelsyndrom, kognitive forstyrrelser, konsentrasjonsforstyrrelser, postural svimmelhet, smaksforstyrrelser, hypersomni, hypoestesi, letargi, hukommelsesforstyrrelser, migrene, perifer nevropati, parestesi, somnolens, spenningshodepine, tremor, dårlig søvnkvalitet
Øyesykdommer	Mindre vanlige	svekket syn
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	vertigo
	Mindre vanlige	tinnitus
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	palpasjoner, sinusbradykardi, ventrikulære ekstrasystoler
Karsykdommer	Mindre vanlige	hetetokter, hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	dysfoni, neseblødning, nesetetthet
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	oppblåst mage, smerter i abdomen, diaré, flatulens, kvalme, oppkast, dyspepsi
	Mindre vanlige	gastritt, ubehag i abdomen, smerter i øvre del av abdomen, ømhet i abdomen, anorektalt ubehag, obstipasjon, munntørrhet, ubehag i epigastriet, eroderende duodenitt, sure oppstøt, gastroøsofageal reflukssykdom, gingivitt, glossitt, smerter ved svelging, akutt pankreatitt, peptisk ulcer, rektal blødning
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	hepatitt, fettavleiring i leveren, skrumplever, leversvikt
Hud-og underhudssykdommer	Vanlige	utslett
	Mindre vanlige	akne, alopeci, aknelignende dermatitt, tørr hud, erytem, avmagring i ansiktet, hyperhidrose, lipoatrofi, ervervet lipodystrofi, lipohypertrofi, svette om natten, prurigo, pruritt, generell pruritt, makulært utslett, makulo-papulært utslett, kløende utslett, hudlesjoner, urtikaria, xeroderma, Stevens Johnsons syndrom, legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	artralgi, artritt, rygg smerter, flankesmerter, muskel-skjelettsmerter, myalgi, smerter i halsen, osteopeni, ekstremitetssmerter, tendonitt, rabdomyolyse

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombinasjon med annen ART)
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	nyresvikt, nefritt, nyresten, nokturi, nyrecyste, redusert nyrefunksjon, tubulointerstitiell nefritt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	erektil dysfunksjon, gynekomasti, menopausale symptomer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	asteni, fatigue, pyreksi
	Mindre vanlige	ubehag i brystet, frysninger, ansiktsødem, økt fettvev, nervøs skjelving, utilpasshet, submandibulær oppsamling, perifert ødem, smerter
Undersøkelser	Vanlige	økt alaninaminotransferase, atypiske lymfocytter, økt aspartataminotransferase, økte triglyserider i blodet, økt lipase, økt nivå av pankreasamylase i blodet
	Mindre vanlige	redusert absolutt antall nøytrofile, økt alkalisk fosfatase, redusert albumin i blodet, økt amylase i blodet, økt bilirubin i blodet, økt kolesterol i blodet, økt kreatinin i blodet, økt glukose i blodet, økt urea-nitrogen i blodet, økt kreatinfosfokinase, økt fastende blodsukker, glukose i urinen, økt HDL, økt internasjonal normalratio, økt LDL, redusert antall blodplater, positiv test for blod i urinen, økt livvidde, vektøkning, redusert antall hvite blodlegemer
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Mindre vanlige	tilfeldig overdose

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kreft ble rapportert i studier med 400 mg raltegravir to ganger daglig hos tidligere behandlede og behandlingsnaive pasienter som startet med raltegravir i forbindelse med annen antiretroviral behandling. Typen og insidensen av de spesifikke krefttypene var slik det kan forventes i en svært immunosupprimert populasjon. Risikoen for å utvikle kreft i disse studiene var lik for gruppen som fikk raltegravir, og gruppen som fikk sammenlignende behandling.

Unormale laboratorieverdier av grad 2–4 for kreatinkinase ble sett hos pasienter behandlet med raltegravir. Myopati og rabdomyolyse er rapportert. Brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt myopati eller rabdomyolyse, eller som har predisponerende faktorer inkludert bruk av andre legemidler kjent for å forårsake disse tilstandene (se pkt. 4.4).

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Når antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART) initieres hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsykdom, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatisk eller gjenværende opportunistisk infeksjon forekomme. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

For hver av de følgende kliniske bivirkningene var det minst én alvorlig hendelse: genital herpes, anemi, immunrekonstitusjonssyndrom, depresjon, mental sykdom, selvmordsforsøk, gastritt, hepatitt, nyresvikt, tilfeldig overdose.

I kliniske studier med tidligere behandlede pasienter forekom utslett, uavhengig av årsakssammenheng, hyppigere ved behandlingsregimer som inneholdt raltegravir og darunavir, sammenlignet med de som inneholdt raltegravir uten darunavir eller darunavir uten raltegravir. Utslett som av utprøver var vurdert som legemiddelrelatert, forekom like ofte. Eksponeringsjustert hyppighet av utslett (alle årsakssammenhenger) var henholdsvis 10,9; 4,2 og 3,8 per 100 pasientår (PYR), og for legemiddelrelatert utslett henholdsvis 2,4; 1,1 og 2,3 per 100 PYR. Utslett observert i kliniske studier var milde til moderate og førte ikke til seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

Pasienter samtidig infisert med hepatitt B- og/eller hepatitt C-virus

I kliniske studier ble 79 pasienter samtidig infisert med hepatitt B, 84 samtidig infisert hepatitt C, og 8 pasienter samtidig infisert med både hepatitt B og C behandlet med raltegravir i kombinasjon med andre legemidler mot HIV-1. Generelt sett var sikkerhetsprofilen til raltegravir hos pasienter med samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon lik den for pasienter uten samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon, selv om forekomsten av unormal ASAT og ALAT var noe høyere i undergruppen samtidig infisert med hepatitt B- og/eller hepatitt C-virus.

Hos tidligere behandlede pasienter forekom, etter 96 uker, unormale laboratorieverdier av grad 2 eller høyere som representerer en forverring av grad i forhold til baseline for ASAT, ALAT eller total bilirubin, hos henholdsvis 29 %, 34 % og 13 % av pasientene med samtidig infeksjon og som ble behandlet med raltegravir, sammenlignet med 11 %, 10 % og 9 % av alle andre pasienter behandlet med raltegravir. Hos behandlingsnaive pasienter forekom, etter 240 uker, unormale laboratorieverdier av grad 2 eller høyere som representerer en forverring av graden i forhold til baseline for ASAT, ALAT eller total bilirubin, hos henholdsvis 22 %, 44 % og 17 % av pasientene med samtidig infeksjon, og som ble behandlet med raltegravir, sammenlignet med 13 %, 13 % og 5 % av alle andre pasienter som ble behandlet med raltegravir.

Pediatrik populasjon

Formuleringen ISENTRESS 600 mg tabletter er ikke studert hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.2).

Barn og ungdom fra 2 til 18 år

Raltegravir tatt to ganger daglig er undersøkt hos 126 HIV-1-infiserte barn og ungdommer fra 2 til 18 år som tidligere har fått antiretroviral behandling, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler i IMPAACT P1066 (se pkt. 5.1 og 5.2). Av de 126 pasientene fikk 96 den anbefalte dosen av raltegravir to ganger daglig.

Hos disse 96 barna og ungdommene var hyppighet, type og alvorlighetsgrad av legemiddelrelaterte bivirkninger frem til og med uke 48 sammenlignbare med det som er sett hos voksne.

En pasient opplevde legemiddelrelatert psykomotorisk hyperaktivitet av grad 3, unormal oppførsel og insomni. En pasient opplevde alvorlig legemiddelrelatert utslett av grad 2.

En pasient opplevde legemiddelrelaterte, unormale laboratorieprøver av grad 4 for ASAT og grad 3 for ALAT, som ble vurdert som alvorlige.

Spedbarn og småbarn fra 4 uker til under 2 år

Raltegravir tatt to ganger daglig er også undersøkt i IMPAACT P1066 hos 26 HIV-1-infiserte spedbarn og småbarn fra 4 uker til under 2 år i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 5.1 og 5.2).

Hos disse 26 spedbarna og småbarna var hyppighet, type og alvorlighetsgrad av legemiddelrelaterte bivirkninger frem til og med uke 48 sammenlignbare med det som er sett hos voksne.

En pasient opplevde alvorlig legemiddelrelatert utslett av grad 3 som resulterte i seponering av behandlingen.

HIV-1-eksponerte nyfødte

I IMPAACT P1110 (se pkt. 5.2) var inkluderte spedbarn født etter 37. svangerskapsuke og veide minst 2 kg. Seksten (16) nyfødte fikk to doser av Isentress de første to leveukene, og 26 nyfødte fikk daglig dosering i 6 uker. Alle ble observert i 24 uker. Det var ingen legemiddelrelaterte kliniske bivirkninger og tre legemiddelrelaterte laboratorie-bivirkninger (én forbigående nøytropeni grad 4 hos et spedbarn som fikk forebyggende behandling med zidovudin mot mor-til-barn-overføring (PMTCT), og to bilirubinstigninger (en grad 1 og en grad 2), som ble ansett som ikke-alvorlige og ikke krevde noen spesifikk behandling).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen spesifikk informasjon om behandling av overdosering med raltegravir.

Ved overdosering bør støttende standardtiltak brukes, f.eks. fjerning av ikke-absorbent legemiddel fra mage-tarmkanalen, klinisk monitorering (inkludert elektrokardiogram) og eventuelt iverksetting av støttende behandling. Det bør tas med i vurderingen at raltegravir i formuleringen til klinisk bruk er et kaliumsalt. Det er ukjent i hvilken grad raltegravir kan dialyseres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antivirale midler til systemisk bruk, integrasehemmere, ATC-kode: J05AJ01.

Virkningsmekanisme

Raltegravir er et legemiddel som hindrer integrase fra å overføre virus-DNA, og er aktiv mot humant immunsviktvirus (HIV-1). Raltegravir hemmer den katalytiske aktiviteten av integrase, et HIV-kodet enzym som er nødvendig for virusreplikasjon. Integrasehemmingen hindrer den kovalente integreringen av HIV-genomet i vertscellens genom. HIV-genom som ikke integreres, kan ikke styre produksjonen av nye infeksiose viruspartikler, og en hemming av integrasjonen hindrer derfor spredning av virusinfeksjonen.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Raltegravir i konsentrasjoner på 31 ± 20 nM førte til en hemming på 95 % (IC_{95}) av HIV-1-replikasjon (i forhold til en ubehandlet virusinfisert kultur) i humane T-lymfoide cellekulturer infisert med den cellelinjetilpassede HIV-1-varianten H9III_B. I tillegg førte raltegravir til en hemming av viral replikasjon i kulturer av mitogenaktiverte humane mononukleære celler i perifert blod infisert med ulike, primære kliniske isolater av HIV-1, inkludert isolater fra 5 ikke-B-undergrupper og isolater som er resistente mot reverstranskriptasehemmere og proteasehemmere. I en analyse av en enkeltsyklusinfeksjon hemmet raltegravir infeksjon hos 23 HIV-isolater som representerte 5 ikke-B-undergrupper og 5 sirkulerende rekombinante former med IC_{50} -verdier fra 5 til 12 nM.

Resistens

De fleste virusisolatene fra pasienter som ikke responderte på raltegravir, hadde høy grad av raltegravirresistens på grunn av forekomsten av to eller flere mutasjoner i integrase. De fleste hadde en signaturmutasjon i aminosyre 155 (N155 endret til H), aminosyre 148 (Q148 endret til H, K eller R)

eller aminosyre 143 (Y143 endret til H, C eller R) sammen med en eller flere andre integrasemutasjoner (f.eks. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Signaturmutasjonene reduserte den virale følsomheten for raltegravir, og tilføyelsen av andre mutasjoner gir en ytterligere reduksjon i følsomheten for raltegravir. Faktorer som reduserte sannsynligheten for å utvikle resistens, inkluderte lavere virusmengde (viral load) ved baseline og bruk av andre aktive antiretrovirale legemidler. Mutasjoner som fører til resistens overfor raltegravir, fører vanligvis også til resistens overfor integrasehemmeren («integrase strand transfer inhibitor») elvitegravir. Mutasjoner på aminosyre 143 fører til større resistens overfor raltegravir enn elvitegravir, og E92Q mutasjoner fører til større resistens overfor elvitegravir enn raltegravir. Virus som skjuler en mutasjon på aminosyre 148 i tillegg til en eller flere andre resistensmutasjoner for raltegravir, kan også medføre klinisk signifikant resistens overfor dolutegravir.

Klinisk erfaring

Beviset på effekt av raltegravir er basert på analysene av 96-ukers data fra to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (BENCHMRK 1 og BENMCHMRK 2, protokoll 018 og 019) hos voksne pasienter med HIV-1-infeksjon og som tidligere har fått antiretroviral behandling; analysen av 240-ukers data fra en randomisert, dobbeltblind, aktivt kontrollert studie (STARTMRK, protokoll 021) hos antiretroviralt behandlingsnaive, voksne pasienter med HIV-1-infeksjon og analysen av 96-ukers data fra en randomisert, dobbeltblind, aktivt kontrollert studie (ONCEMRK, protokoll 292) hos antiretroviralt behandlingsnaive voksne pasienter med HIV-1-infeksjon.

Effekt

Voksne pasienter som tidligere er behandlet (400 mg to ganger daglig)

BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2 (randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte multisenterstudier) evaluerte sikkerhet og antiretroviral aktivitet av 400 mg raltegravir to ganger daglig vs. placebo i kombinasjon med optimal bakgrunnsbehandling (OBB), hos HIV-infiserte pasienter som var 16 år eller eldre og med dokumentert resistens mot minst ett legemiddel i hver av de tre klassene av antiretroviral behandling (NRTI, NNRTI, PI). Før randomisering ble OBB valgt av studielegen basert på pasientens tidligere behandlingshistorikk, og på genotypisk og fenotypisk virusresistensbestemmelse ved baseline.

Pasientdemografi (kjønn, alder og rase) og baseline-karakteristika var sammenlignbare mellom gruppene som fikk 400 mg raltegravir to ganger daglig, og placebo. Pasientene hadde tidligere vært eksponert for en median på 12 antiretrovirale legemidler over en periode med en median på 10 år. I bakgrunnsbehandlingen ble det brukt en median på 4 antiretrovirale legemidler.

Resultat av analysene ved uke 48 og uke 96

Endelige resultater (uke 48 og 96) for pasientene på den anbefalte raltegravirdosen på 400 mg to ganger daglig fra de sammenslåtte studiene BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2 er angitt i tabell 2.

Tabell 2
Effektresultater ved uke 48 og 96

Parameter	48 uker		96 uker	
	Raltegravir 400 mg to ganger daglig + OBB (N = 462)	Placebo + OBB (N = 237)	Raltegravir 400 mg to ganger daglig + OBB (N = 462)	Placebo + OBB (N = 237)
Prosent HIV-RNA < 400 kopier/ml (95 % KI)				
Alle pasienter [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Baseline-karakteristika [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopier/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopier/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-tall ≤ 50 celler/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 og ≤ 200 celler/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 celler/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Sensitivitetsskår (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 og over	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Prosent HIV-RNA < 50 kopier/ml (95 % KI)				
Alle pasienter [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Baseline-karakteristika [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopier/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopier/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-tall ≤ 50 celler/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 og ≤ 200 celler/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 celler/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Sensitivitetsskår (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 og over	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Gjennomsnittlig CD4 celleforandring (95 % KI), celler/mm³				
Alle pasienter [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Baseline-karakteristika [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopier/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopier/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-tall ≤ 50 celler/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 og ≤ 200 celler/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 celler/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Sensitivitetsskår (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 og over	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Ikke-fullføring er behandlingssvikt: Pasientene som avsluttet behandlingen for tidlig, er regnet som behandlingssvikt deretter. Antall (%) pasienter med respons og assosiert 95 % konfidensintervall (KI) er rapportert.

[‡] For analyse av prognostiske faktorer, ble virologisk svikt overført for prosent < 400 og 50 kopier/ml. For gjennomsnittlig CD4-enderinger ble baseline-overføring brukt for virologisk svikt.

[§] Genotypic Sensitivity Score (GSS) ble definert som den totale orale antiretrovirale behandlingen (ART) i den optimale bakgrunnsbehandlingen (OBB) som en pasients virusisolat viste genotypisk sensitivitet for, basert på genotypisk resistensbestemmelse. Enfuvertidbruk i OBB hos enfuvertidnaive pasienter ble telt som ett aktivt legemiddel i OBB. På samme måte ble darunavirbruk i OBB hos darunavirnaive pasienter telt som ett aktivt legemiddel i OBB.

Med raltegravir ble det oppnådd virologisk respons (ved bruk av tilnærmingen Ikke fullført = Manglende respons) på HIV-RNA < 50 kopier/ml hos 61,7 % av pasientene ved uke 16, hos 62,1 % ved uke 48 og hos 57,0 % ved uke 96. Noen pasienter opplevde viralt tilbakefall mellom uke 16 og uke 96. Faktorer knyttet til manglende respons omfatter høy virusmengde ved baseline og OBB som ikke inkluderte minst en potent aktiv substans.

Bytte til raltegravir (400 mg to ganger daglig)

I SWITCHMRK 1 og -2-studiene (protokoll 032 og 033) ble pasienter med HIV-infeksjon som fikk suppresjonsbehandling (screening av HIV-RNA < 50 kopier/ml; stabilt behandlingsregime > 3 måneder) med 200 mg lopinavir (+) 50 mg ritonavir, 2 tabletter to ganger daglig, pluss minst 2 nukleosidreverskriptasehemmere, evaluert og randomisert 1:1 for å fortsette med 2 tabletter lopinavir (+) ritonavir to ganger daglig (henholdsvis n = 174 og n = 178) eller erstatte lopinavir (+) ritonavir med 400 mg raltegravir to ganger daglig (henholdsvis n = 174 og n = 176). Pasienter med virologisk svikt i anamnesen ble ikke ekskludert, og det var ingen begrensning i antall tidligere antiretrovirale behandlinger.

Disse studiene ble avsluttet etter de primære effektanalysene ved uke 24 fordi de ikke viste at raltegravir hadde dårligere effekt enn lopinavir (+) ritonavir. I begge studiene ble det ved uke 24 vist at suppresjon av HIV-RNA til færre enn 50 kopier/ml ble opprettholdt hos 84,4 % i raltegravirgruppen og 90,6 % i lopinavir (+) ritonavirgruppen (ikke fullført = behandlingssvikt). Se pkt. 4.4 vedrørende nødvendigheten av å administrere raltegravir sammen med to andre aktive substanser.

Behandlingsnaive voksne pasienter (400 mg to ganger daglig)

STARTMRK (randomisert, dobbeltblind, aktivt kontrollert multisenterstudie) sammenlignet sikkerhet og antiretroviral aktivitet av 400 mg raltegravir to ganger daglig med 600 mg efavirenz ved sengetid, i en kombinasjon med emtricitabin (+) tenofoviridisoproksilfumarat hos behandlingsnaive pasienter med HIV-infeksjon og med HIV-RNA > 5000 kopier/ml. Randomiseringen ble stratifisert ved å screene HIV-RNA-nivået ($\leq 50\,000$ kopier/ml og $> 50\,000$ kopier/ml) og ved hepatitt B- og C-status (positiv eller negativ).

Pasientdemografi (kjønn, alder og rase) og baseline-karakteristika var sammenlignbare mellom gruppen som fikk 400 mg raltegravir to ganger daglig, og gruppen som fikk 600 mg efavirenz ved sengetid.

Resultat av analysene ved uke 48 og uke 240

For det primære endepunktet for effekt var andelen av pasienter som oppnådde HIV-RNA < 50 kopier/ml ved uke 48, 241/280 (86,1 %) i gruppen som fikk raltegravir, og 230/281 (81,9 %) i gruppen som fikk efavirenz. Behandlingsforskjellen (raltegravir – efavirenz) var 4,2 % med 95 % konfidensintervall (-1,9; 10,3). Dette bekrefter at raltegravir ikke er mindre effektiv enn efavirenz (p-verdi for ikke-underlegenhet < 0,001). Ved uke 240 var behandlingsforskjellen (raltegravir – efavirenz) 9,5 % med 95 % konfidensintervall (1,7; 17,3). Resultatene fra uke 48 og uke 240 for pasienter på anbefalt dose 400 mg raltegravir to ganger daglig fra STARTMRK er vist i tabell 3.

Tabell 3
Effektresultater ved Uke 48 og 240

STARTMRK studien	48 uker	240 uker		
Parameter	Raltegravir 400 mg to ganger daglig (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)	Raltegravir 400 mg to ganger daglig (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)
	Prosent HIV-RNA < 50 kopier/ml (95 % KI)			
Alle pasienter†	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Baseline-karakteristika‡				
HIV-RNA > 100,000 kopier/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100,000 kopier/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-tall ≤ 50 celler/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 and ≤ 200 celler/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 celler/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Virusundergruppe Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Ikke-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Gjennomsnittlig endring i antall CD4 celler (95 % KI), celler/mm³				
Alle pasienter†	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Baseline-karakteristika‡				
HIV-RNA > 100,000 kopier/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100,000 kopier/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-tall ≤ 50 celler/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 and ≤ 200 celler/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 celler/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Virusundergruppe Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Ikke-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Ikke fullført er angitt som behandlingssvikt: pasienter som avsluttet behandlingen tidligere enn planlagt, er angitt som pasienter med behandlingssvikt deretter. Prosent pasienter med respons og tilhørende 95 % konfidensintervall, er rapportert.

‡ For analyse med prognostiske faktorer ble virologisk svikt overført for prosent < 50 og 400 kopier/ml. For gjennomsnittlig endring i CD4-enderinger ble baseline-overføring brukt ved virologisk svikt.

Anmerkninger: Analysen er basert på alle tilgjengelige data.

Raltegravir og efavirenz ble gitt sammen med emtricitabin (+) tenofoviridisoproksilfumarat.

Behandlingsnaive voksne pasienter (1200 mg [2 × 600 mg] én gang daglig)

I ONCEMRK (randomisert, dobbeltblindet, aktivt kontrollert multisenterstudie; protokoll 292) ble det hos behandlingsnaive HIV-infiserte pasienter med HIV-RNA > 1000 kopier/ml evaluert sikkerhet og antiretroviral aktivitet av 1200 mg raltegravir én gang daglig + emtricitabin (+) tenofoviridisoproksilfumarat mot 400 mg raltegravir to ganger daglig i kombinasjon med emtricitabin (+) tenofoviridisoproksilfumarat. Randomisering ble stratifisert ved å screene HIV-RNA-nivå (≤ 100 000 kopier/ml og > 100 000 kopier/ml) og hepatitt B- eller -C-status (positiv eller negativ).

Pasientdemografi (kjønn, alder og rase) og baseline-karakteristika var sammenlignbare mellom gruppen som fikk 1200 mg raltegravir én gang daglig, og gruppen som fikk 400 mg raltegravir to ganger daglig.

Resultater fra analyser ved uke 48 og 96.

Med hensyn til primært effektendepunkt var andelen av pasienter som oppnådde HIV-RNA < 40 kopier/ml ved uke 48, 472/531 (88,9 %) i gruppen som fikk 1200 mg raltegravir én gang daglig, og 235/266 (88,3 %) i gruppen som fikk 400 mg raltegravir to ganger daglig. Behandlingsforskjellen (1200 mg raltegravir én gang daglig – 400 mg raltegravir to ganger daglig) var 0,5 % med et tilhørende 95 % KI på (-4,2; 5,2), noe som fastslår at 1200 mg raltegravir én gang daglig er ikke-underlegent til 400 mg raltegravir to ganger daglig.

Ved uke 96 var andelen av pasienter som oppnådde HIV-RNA < 40 kopier/ml, 433/532 (81,5 %) i gruppen som fikk 1200 mg raltegravir en gang daglig, og 213/266 (80,1 %) i gruppen som fikk 400 mg raltegravir to ganger daglig. Behandlingsforskjellen (1200 mg raltegravir en gang daglig – 400 mg raltegravir to ganger daglig) var 1,5 % med et tilhørende 95 % KI på (-4,4; 7,3). Resultater fra uke 48 og uke 96 i ONCEMERK er vist i tabell 4.

Tabell 4
Effektresultater ved uke 48 og 96

ONCEMERK-studien	48 uker		96 uker	
	Raltegravir 600 mg (1200 mg én gang daglig) (N = 531)	Raltegravir 400 mg to ganger daglig (N = 266)	Raltegravir 600 mg (1200 mg én gang daglig) (N = 531)	Raltegravir 400 mg to ganger daglig (N = 266)
Prosent HIV-RNA < 40 kopier/ml (95 % KI)				
Alle pasienter [†]	88,9 (85,9; 91,4)	88,3 (83,9; 91,9)	81,5 (78,0; 84,8)	80,1 (74,8; 84,7)
Baseline-karakteristika [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopier/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 kopier/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)
CD4-tall ≤ 200 celler/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 celler/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)
Virusundergruppe Clade B	94,6 (91,4; 96,8)	93,7 (89,0; 96,8)	90,0 (86,0; 93,2)	88,9 (83,0; 93,3)
Ikke-Clade B	93,6 (89,1; 96,6)	93,2 (84,9; 97,8)	89,5 (84,1; 93,6)	94,4 (86,2; 98,4)
Gjennomsnittlig endring i antall CD4-celler (95 % KI), celler/mm³				
Alle pasienter [‡]	232 (215; 249)	234 (213; 255)	262 (243; 280)	262 (236; 288)
Baseline-karakteristika [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopier/ml	276 (245; 308)	256 (218; 294)	297 (263; 332)	281 (232; 329)
≤ 100 000 kopier/ml	214 (194; 235)	225 (199; 251)	248 (225; 270)	254 (224; 285)
CD4 tall ≤ 200 celler/mm ³	209 (176; 243)	209 (172; 245)	239 (196; 281)	242 (188; 296)
> 200 celler/mm ³	235 (216; 255)	238 (214; 262)	265 (245; 286)	265 (237; 294)
Virusundergrupper Clade B	232 (209; 254)	240 (213; 266)	270 (245; 296)	267 (236; 297)
Ikke-Clade B	233 (205; 261)	226 (191; 261)	246 (219; 274)	259 (211; 307)

[†] «Ikke fullført» er angitt som behandlingssvikt: Pasienter som avsluttet behandlingen tidligere enn planlagt, er angitt som pasienter med behandlingssvikt deretter. Prosentvis pasienter med respons og tilhørende 95 % konfidensintervall er rapportert.

[‡] For analyse med prognostiske faktorer ble virologisk svikt overført til prosent < 40 kopier/ml. For gjennomsnittlige CD4-enderinger ble baseline overføring brukt ved virologisk svikt.

Raltegravir 1200 mg raltegravir én gang daglig og 400 mg raltegravir to ganger daglig ble administrert sammen med emtricitabin (+) tenofoviridisoproksilfumarat.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Som vist hos friske frivillige som fikk en enkelt oral dose med raltegravir tatt fastende, absorberes raltegravir raskt med en t_{max} på ca. 3 timer etter dosering. Raltegravirs AUC og C_{max} øker doseproporsjonalt i doseringsområdet 100 mg til 1600 mg. Raltegravirs C_{12h} øker doseproporsjonalt i doseringsområdet 100 mg til 800 mg, og øker noe mindre enn doseproporsjonalt i doseringsområdet 100 mg til 1600 mg.

Med dosering to ganger daglig oppnås farmakokinetisk steady-state raskt, innen omtrent de to første dagene av behandlingen. Det er liten til ingen akkumulering i AUC og C_{max} , men tegn på svak akkumulering i C_{12h} . Raltegravirs absolutte biotilgjengelighet er ikke fastslått.

1200 mg raltegravir én gang daglig absorberes også raskt med en median T_{max} på ca. 1,5 til 2 timer ved faste og gir en skarpere absorpsjonstopp med en tendens til høyere C_{max} sammenlignet med raltegravir to ganger daglig (1 × 400 mg tablett to ganger daglig). I forhold til formuleringen med 400 mg raltegravir har i tillegg formuleringen med 600 mg raltegravir brukt i doseregimet på 1200 mg (2 × 600 mg) én gang daglig høyere relativ biotilgjengelighet (21–66 %). Når absorbert utviser begge formuleringene av raltegravir tilsvarende systemisk farmakokinetikk. Etter dosering av 1200 mg raltegravir én gang daglig hos pasienter var AUC_{0-24} ved steady state 53,7 t · μM , C_{24} var 75,6 nM, og median T_{max} var 1,50 t.

400 mg raltegravir to ganger daglig kan gis med eller uten mat. Raltegravir ble administrert uten hensyn til mat i de pivotale sikkerhets- og effektstudiene hos HIV-positive pasienter. Administrering av flere doser raltegravir etter et måltid med moderat fettinnhold påvirket ikke raltegravirs AUC i klinisk betydning. Økningen var på 13 % sammenlignet med fastende tilstand. Raltegravir C_{12t} var 66 % høyere, og C_{max} var 5 % høyere etter et måltid med moderat fettinnhold sammenlignet med fastende tilstand. Administrering av raltegravir etter et måltid med høyt fettinnhold økte AUC og C_{max} ca. 2 ganger og økte C_{12t} 4,1 ganger. Administrering av raltegravir etter et måltid med lavt fettinnhold reduserte AUC og C_{max} med henholdsvis 46 % og 52 %, og C_{12t} var vesentlig uforandret. Mat ser ut til å øke den farmakokinetiske variabiliteten sammenlignet med fastende tilstand.

Tabletter med 600 mg raltegravir (2 × 600 mg én gang daglig) kan gis med eller uten mat. En enkeltdoseeffektstudie med mat viste at doseringen på 1200 mg én gang daglig hadde tilsvarende eller mindre effekt med mat da den ble undersøkt med måltider med høyt og lavt fettinnhold, sammenlignet med 400 mg to ganger daglig. Administrering av et fettfattig måltid med 1200 mg raltegravir én gang daglig resulterte i en 42 % reduksjon i AUC_{0-last} , 52 % reduksjon i C_{max} og 16 % reduksjon i C_{24t} . Administrering av et fettrikt måltid resulterte i en økning på 1,9 % i AUC_{0-last} , 28 % reduksjon i C_{max} og 12 % reduksjon i C_{24t} .

Generelt ble det sett betydelig variasjon i raltegravirs farmakokinetikk. For observerte C_{12t} -verdier i BENCHMRK 1 og 2 var variasjonskoeffisienten (CV) for variasjon mellom forsøkspersonene 212 %, og CV for variasjon hos en forsøksperson 122 %. Årsaker til variasjonen kan omfatte forskjeller i samtidig administrering av mat og andre legemidler.

Distribusjon

Ca. 83 % av raltegravir er bundet til humant plasmaprotein i konsentrasjonsområdet 2 til 10 μM . Raltegravir gikk raskt over i placenta hos rotter, men penetrerte ikke hjernen i merkbar grad.

I to studier med HIV-1-infiserte pasienter som fikk 400 mg raltegravir to ganger daglig, var raltegravir lett detekterbart i cerebrospinalvæsken. I den første studien (n=18) var median cerebrospinalvæskeskonsentrasjon 5,8 % (spredning: 1 til 53,5 %) i forhold til motsvarende plasmakonsentrasjon. I den andre studien (n=16) var median cerebrospinalvæskeskonsentrasjon 3 % (spredning: 1 til 61 %) i forhold til motsvarende plasmakonsentrasjon. Disse medianforholdene er tilnærmet 3 til 6 ganger lavere enn den frie fraksjonen raltegravir i plasma.

Biotransformasjon og eliminasjon

Den tilsynelatende terminale halveringstiden for raltegravir er ca. 9 timer, med en kortere α -fase - halveringstid (~1 time) som står for mye av AUC. Etter administrering av en oral dose med radiomerket raltegravir ble ca. 51 og 32 % av dosen utskilt i henholdsvis feces og urin. I feces var kun raltegravir til stede; det meste er sannsynligvis derivert fra hydrolyse av raltegravirglukuronid utskilt i gallen som observert hos prekliniske arter. To komponenter, raltegravir og raltegravirglukuronid, ble påvist i urinen og sto for henholdsvis ca. 9 og 23 % av dosen. Den største sirkulerende enheten var raltegravir som representerte ca. 70 % av den totale radioaktiviteten; den gjenværende radioaktiviteten i plasma sto raltegravirglukuronid for. Studier som brukte isofarmselektive kjemiske hemmere og cDNA-uttrykte UDP-glukuronosyltransferaser (UGT), viser at UGT1A1 er det viktigste enzymet som har ansvar for dannelsen av raltegravirglukuronid. Dataene indikerer derfor at raltegravirs viktigste clearance-mekanisme hos mennesker er UGT1A1-mediert glukuronidering.

UGT1A1-polymorfisme

I en sammenligning av 30 personer med *28/*28-genotype med 27 personer med villtypegenotype var gjennomsnittlig geometrisk ratio (90 % KI) for AUC 1,41 (0,96; 2,09), og gjennomsnittlig geometrisk ratio av C_{12t} var 1,91 (1,43; 2,55). Ingen dosejustering er antatt å være nødvendig hos pasienter med redusert UGT1A1 på grunn av genetisk polymorfisme.

Spesielle befolkningsgrupper

Pediatrik populasjon

Basert på en studie hos voksne, friske frivillige der man sammenlignet legemiddelformene, har tyggetabletten og granulat til mikstur høyere oral biotilgjengelighet enn tablett på 400 mg. I denne studien førte administrering av tyggetabletten sammen med et måltid med høyt fettinnhold til gjennomsnittlig reduksjon i AUC på 6 %, reduksjon i C_{max} på 62 % og økning i C_{12t} på 188 %, sammenlignet med administrering i fastende tilstand. Administrering av tyggetabletten sammen med et måltid med høyt fettinnhold påvirker ikke farmakokinetikken til raltegravir i en klinisk betydningsfull grad og tyggetabletten kan administreres uavhengig av mat. Effekten av mat på formuleringen granulat til mikstur har ikke blitt undersøkt.

Tabell 5 viser de farmakokinetiske parametrene for tablett på 400 mg, tyggetabletten og granulat til mikstur i henhold til kroppsvekt.

Tabell 5

Raltegravirs farmakokinetiske parametre IMPAACT P1066 etter administrering av dosene i pkt. 4.2 (ekskludert nyfødte)

Kroppsvekt	Legemiddelform	Dose	N*	Geometrisk gjennomsnitt (% CV†) AUC _{0-12t} (µM*t)	Geometrisk gjennomsnitt (% CV†) C _{12t} (nM)
≥ 25 kg	Filmbrasjert tablett	400 mg to ganger daglig	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Tyggetablett	Vektbasert dosering, se doseringstabell for tyggetablett	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 til under 25 kg	Tyggetablett	Vektbasert dosering, se doseringstabell for tyggetablett	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 til under 20 kg	Mikstur	Vektbasert dosering, se doseringstabell for granulat til mikstur	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

*Antall pasienter med sterke farmakokinetiske (PK) resultater ved siste anbefalte dose.
†Geometrisk variasjonskoeffisient

Eldre

Det var ingen klinisk betydningsfull effekt av alder på farmakokinetikken til raltegravir i den undersøkte aldersgruppen med 400 mg raltegravir to ganger daglig. Det var ingen klinisk betydningsfull effekt av alder på farmakokinetikken til raltegravir i aldersgruppen som ble studert i ONCEMRK med 1200 mg (2 × 600 mg) raltegravir én gang daglig.

Kjønn, rase, etnisk opprinnelse og kroppsvekt

Det var ingen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller grunnet kjønn, rase, etnisitet eller kroppsvekt hos voksne for 400 mg raltegravir to ganger daglig, og ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til raltegravir kunne fastslås. For 1200 mg (2 × 600 mg) raltegravir én gang daglig viste også farmakokinetiske populasjonsanalyser at virkningen av kjønn, rase, etnisitet og kroppsvekt

ikke er klinisk betydningsfull.

Nedsatt nyrefunksjon

Renal clearance av uendret legemiddel er en underordnet eliminasjonsvei. Hos voksne var det ingen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller mellom pasienter med alvorlig nyresvikt og friske frivillige (se pkt. 4.2 i preparatomtalen til 400 mg tabletter). Siden det er ukjent i hvilken grad raltegravir kan dialyseres, bør dosering før en dialyseøkt unngås. Ingen studier på nyrefunksjon ble utført med 1200 mg raltegravir én gang daglig. Basert på resultater med 400 mg tabletter to ganger daglig er det imidlertid ikke forventet noen klinisk effekt av betydning.

Nedsatt leverfunksjon

Raltegravir utskilles primært via glukuronidering i leveren. Hos voksne var det ingen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller mellom pasienter med moderat leversvikt og friske forsøkspersoner. Effekten av alvorlig leversvikt på raltegravirs farmakokinetikk er ikke studert (se pkt. 4.2 og 4.4 i preparatomtalen til 400 mg tabletter). Ingen studier på nedsatt leverfunksjon har blitt utført med 1200 mg raltegravir én gang daglig, men basert på resultater med 400 mg tabletter to ganger daglig forventes imidlertid ingen klinisk betydningsfull effekt ved lett og moderat nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske toksikologistudier, inkludert konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, utviklingstoksisitet og toksisitet hos unge, har blitt utført med raltegravir hos mus, rotter, hunder og kaniner. Effektene ved et eksponeringsnivå, som er tilstrekkelig mye høyere enn kliniske eksponeringsnivåer, indikerer ingen spesiell fare for mennesker.

Mutagenitet

Det ble ikke sett tegn på mutagenitet eller gentoksisitet i *in vitro* mikrobielle mutagentester (Ames test), *in vitro* alkaliske elusjonstester for DNA-brudd og studier av kromosomaberrasjon *in vitro* og *in vivo*.

Karsinogenitet

En karsinogenstudie av raltegravir hos mus viste ikke karsinogent potensiale. Ved de høyeste dosene, 400 mg/kg/dag hos hunddyr og 250 mg/kg/dag hos hanndyr, var systemisk eksponering lik klinisk dose på 1200 mg én gang daglig. Hos rotter ble tumorer (plateepitelkarsinomer) i nese/nasofarynx identifisert ved 300 og 600 mg/kg/dag hos hunddyr og 300 mg/kg/dag hos hanndyr. Denne neoplasien kan skyldes lokal avsetning og/eller aspirasjon av legemiddel på nese/nasofarynx-slimhinnen ved oral dosering med sonde og påfølgende kronisk irritasjon og inflammasjon. Sannsynligvis er dette av begrenset relevans ved tilsiktet klinisk bruk. Ved NOAEL var systemisk eksponering lik en klinisk dose på 1200 mg én gang daglig. Standard gentoksikologiske studier for å evaluere mutagenitet og klastogenitet var negative.

Utviklingstoksisitet

Raltegravir var ikke teratogent i utviklingstoksisitetsstudier hos rotter og kaniner. En svak økning i insidensen av overtallige ribben, en variasjon av den normale utviklingsprosessen, ble sett hos rottefostre av mødre som ble eksponert for ca. 4,4 ganger så mye raltegravir som ved human eksponering med anbefalt human dose (recommended human dose, RHD) basert på AUC_{0-24h}. Det ble ikke sett noen effekter på utviklingen ved 3,4 ganger human eksponering med RHD. Liknende funn ble ikke sett hos kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

- MikrokrySTALLINSK cellulose
- Hypromellose 2910
- Magnesiumstearat
- Krysskarmellosenatrium

Filmdrasjering

- Laktosemonohydrat
- Hypromellose 2910
- Titandioksid
- Triacetin
- Gult jernoksid
- Sort jernoksid

Tabletten kan også inneholde spormengder av karnaubavoks.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Hold boksen tett lukket med tørkemidlet i, for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-boks med barnesikkert polypropylenlokk, induksjonsforsegling og silikageltørkemiddel. To pakningsstørrelser er tilgjengelig: 1 boks med 60 tabletter og en multipakning med 180 (3 bokser med 60) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/436/006
EU/1/07/436/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. desember 2007

Dato for siste fornyelse: 14. mai 2014

10. OPPDATERINGSDATO

08. oktober 2021

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.