

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

ISENTRESS 25 mg tyggetabletter  
ISENTRESS 100 mg tyggetabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver tyggetablett inneholder 25 mg raltegravir (som kalium).  
Hver tyggetablett inneholder 100 mg raltegravir (som kalium).

### Hjelpestoffer med kjent effekt, 25 mg

Hver tyggetablett inneholder opptil 0,54 mg fruktose, 0,47 mg aspartam (E 951), 3,5 mg sukrose, og 1,5 mg sorbitol (E 420).

### Hjelpestoffer med kjent effekt, 100 mg

Hver tyggetablett inneholder opptil 1,07 mg fruktose, 0,93 mg aspartam (E 951), 7 mg sukrose og 2,9 mg sorbitol (E 420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tyggetablett

### 25 mg tyggetablett

Svakt gul, rund tyggetablett med MSD firmalogo på den ene siden og «473» på den andre siden.

### 100 mg tyggetablett

Oval tyggetablett som er svakt oransjefarget med delestrek på begge sider med MSD firmalogo og «477» på den ene siden og uten inskripsjon på den andre siden.

Tabletten kan deles i to like 50 mg doser.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

ISENTRESS er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av HIV-1-infeksjon (humant immunsviktvirus) (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).

Maksimumsdose for tyggetabletten er 300 mg to ganger daglig.

Ettersom formuleringene har ulik farmakokinetisk profil, 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.

### Pediatrik populasjon

Barn som veier 11 kg eller mer: vektbasert dose av tyggetabletten til en maksimaldose på 300 mg to ganger daglig som spesifisert i tabellene 1 og 2. Tyggetabletten finnes i styrker på 25 mg og 100 mg (med delestrek). Se pkt. 5.2 om de begrensede data som disse anbefalingene er basert på.

**Tabell 1**

**Anbefalt dose\* av ISENTRESS tyggetabletter hos pediatriske pasienter som veier minst 25 kg**

Kroppsvekt (kg)	Dose	Antall tyggetabletter
25 til under 28	150 mg to ganger daglig	1,5 x 100 mg <sup>†</sup> to ganger daglig
28 til under 40	200 mg to ganger daglig	2 x 100 mg to ganger daglig
40 eller mer	300 mg to ganger daglig	3 x 100 mg to ganger daglig

\*Den vektbaserte doseringsanbefalingen for tyggetabletten er basert på ca. 6 mg/kg/dose to ganger daglig (se pkt. 5.2).  
<sup>†</sup>100 mg tyggetablett kan deles i to like 50 mg doser. Deling av tablett bør likevel unngås om mulig.

Barn som er minst 4 uker gamle og som veier mer enn 3 kg og under 25 kg: Vektbasert dosering som spesifisert i tabell 2.

For pasienter som veier mellom 11 og 20 kg kan enten tyggetabletten eller miksturen brukes som spesifisert i tabell 2. Pasientene kan bruke miksturen så lenge kroppsvekten deres er under 20 kg. Se tabell 2 for hensiktsmessig dosering (se pkt. 5.1).

**Tabell 2**

**Anbefalt dose\* av ISENTRESS granulat til mikstur og tyggetabletter hos pediatriske pasienter som er minst 4 uker gamle, og som veier 3 til 25 kg**

Kroppsvekt (kg)	Volum (dose) av miksturen som skal administreres	Antall tyggetabletter
3 til under 4	2,5 ml (25 mg) to ganger daglig	
4 til under 6	3 ml (30 mg) to ganger daglig	
6 til under 8	4 ml (40 mg) to ganger daglig	
8 til under 11	6 ml (60 mg) to ganger daglig	
11 til under 14 <sup>†</sup>	8 ml (80 mg) to ganger daglig	3 x 25 mg to ganger daglig
14 til under 20 <sup>†</sup>	10 ml (100 mg) to ganger daglig	1 x 100 mg to ganger daglig
20 til under 25		1,5 x 100 mg <sup>‡</sup> to ganger daglig

\*Den vektbaserte doseringsanbefalingen for tyggetablett og mikstur i 10 ml vann er basert på ca. 6 mg/kg/dose to ganger daglig (se pkt. 5.2).  
<sup>†</sup>For vekt mellom 11 og 20 kg kan begge formuleringer benyttes.  
Anmerkning: Tyggetablettene finnes som 25 mg og 100 mg tabletter.  
<sup>‡</sup>Tyggetabletten på 100 mg kan deles i to like 50 mg doser.  
Deling av tablett bør likevel unngås om mulig.

Ingen data er tilgjengelig for for tidlig fødte. Bruk av ISENTRESS er ikke anbefalt til for tidlig fødte.

Pasientene må instrueres om å overholde de avtalte legetimene, da ISENTRESS-dosen bør justeres ettersom barnet vokser.

Ytterligere formuleringer og styrker som er tilgjengelige:

ISENTRESS er også tilgjengelig som 400 mg tabletter og som granulat til mikstur. For ytterligere doseringsinformasjon henvises det til preparatomtalen til 400 mg tabletter og granulat til mikstur. Sikkerheten og effekten av raltegravir hos for tidlig fødte (< 37. svangerskapsuke) og nyfødte med lav kroppsvekt (< 2000 g) er ikke fastlagt. Ingen data er tilgjengelig for denne populasjonen, og ingen doseanbefalinger kan gis.

ISENTRESS er også tilgjengelig for voksne og pediatriske pasienter (som veier minst 40 kg) som en 600 mg tablett som skal administreres som 1200 mg én gang daglig (to tabletter på 600 mg) hos behandlingsnaive pasienter eller pasienter som er virologisk supprimert på et initialt regime med 400 mg ISENTRESS to ganger daglig. Se preparatomtalen til 600 mg for ytterligere doseringsinformasjon.

#### *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).

#### Administrasjonsmåte

Oral bruk.

ISENTRESS tyggetabletter kan administreres med eller uten mat (se pkt. 5.2).

### **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 suppressjon 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 psykiatriske 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 langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling. Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerter, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

### 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.

### Antacida

Samtidig administrering av raltegravir og antacida med aluminium og magnesium fører til redusert plasmanivå av raltegravir. Samtidig administrering av raltegravir og antacida med aluminium og/eller magnesium er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

### Rifampicin

Forsiktighet bør utvises når raltegravir gis sammen med potente indukere av uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) 1A1 (f.eks. rifampicin). Rifampicin reduserer plasmakonsentrasjonen av raltegravir; virkningen på effekten av raltegravir er ukjent. Hvis samtidig administrering med rifampicin ikke kan unngås, kan man hos voksne vurdere å doble dosen av raltegravir. Det finnes ingen data som kan veilede ved administrering av raltegravir sammen med rifampicin hos pasienter under 18 år (se pkt. 4.5).

### 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).

### 25 mg tyggetablett

#### Fruktose

Dette legemidlet inneholder opptil 0,54 mg fruktose i hver tablett.  
Fruktose kan skade tennene.

#### Sorbitol

Dette legemidlet inneholder opptil 1,5 mg sorbitol (E 420) i hver tablett.  
Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk, kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig.

#### Aspartam

Dette legemidlet inneholder aspartam (E 951) som er en kilde til fenylalanin. Hver 25 mg tyggetablett inneholder opptil 0,47 mg aspartam, tilsvarende opptil 0,05 mg fenylalanin. Det kan være skadelig for pasienter med fenylketonuri.

#### Natrium

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

#### Sukrose

Dette legemidlet inneholder opptil 3,5 mg sukrose i hver 25 mg tyggetablett.  
Det kan skade tennene.  
Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

### 100 mg tyggetablett

#### Fruktose

Dette legemidlet inneholder opptil 1,07 mg fruktose i hver tablett.  
Fruktose kan skade tennene.

### Sorbitol

Dette legemidlet inneholder opptil 2,9 mg sorbitol (E 420) i hver tablett. Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk, kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig.

### Aspartam

Dette legemidlet inneholder aspartam (E 951) som er en kilde til fenylalanin. Hver 100 mg tyggetablett inneholder opptil 0,93 mg aspartam, tilsvarende opptil 0,10 mg fenylalanin. Det kan være skadelig for pasienter med fenylketonuri.

### Natrium

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

### Sukrose

Dette legemidlet inneholder opptil 7 mg sukrose i hver 100 mg tyggetablett. Det kan skade tennene. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

## **4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon**

*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 ikke hemmer P-glykoproteinmediert transport. Basert på disse dataene forventes det ikke at raltegravir vil påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrater for disse enzymene eller P-glykoprotein.

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 hadde raltegravir ingen effekt av klinisk betydning på farmakokinetikken til etravirin, maraviroc, tenofoviridisoproksilfumarat, hormonelle prevensjonsmidler, metadon, midazolam eller boceprevir.

I noen studier resulterte samtidig administrering av raltegravir og darunavir i en beskjedne reduksjon av plasmakonsentrasjonen til darunavir. Mekanismen bak denne effekten er ukjent. Raltegravir ser likevel ut til ikke å ha en klinisk signifikant effekt på plasmakonsentrasjonen av darunavir.

### Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til raltegravir

Fordi raltegravir primært blir metabolisert via UGT1A1, bør forsiktighet utvises når raltegravir administreres samtidig med potente indukere av UGT1A1 (f.eks. rifampicin). Rifampicin reduserer plasmakonsentrasjonen av raltegravir, men virkningen på effekten av raltegravir er ukjent. Hvis samtidig administrering med rifampicin ikke kan unngås, kan man hos voksne vurdere å doble dosen av raltegravir. Det finnes ingen data som kan veilede ved administrering av raltegravir sammen med rifampicin hos pasienter under 18 år (se pkt. 4.4). Påvirkningen av andre potente indukere av legemiddelmetaboliserende enzymer, som fenytoin og fenobarbital, på UGT1A1 er ukjent. Andre mindre potente indukere (f.eks. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoider, johannesurt,

pioglitazon) kan brukes sammen med den anbefalte dosen av raltegravir.

Samtidig administrering av raltegravir med legemidler som er kjente potente hemmere av UGT1A1 (f.eks. atazanavir), kan øke plasmanivåene av raltegravir. Mindre potente UGT1A1-hemmere (f.eks. indinavir, saquinavir) kan også øke plasmanivåene av raltegravir, men i mindre grad enn atazanavir. I tillegg kan tenofovirdisoproksilfumarat øke plasmanivåene av raltegravir, men mekanismen bak denne effekten er ukjent (se tabell 3). I kliniske studier hvor en stor andel av pasientene brukte atazanavir og/eller tenofovirdisoproksilfumarat, førte begge legemidlene til en økning i plasmanivåene av raltegravir ved optimalisert bakgrunnsbehandling. Sikkerhetsprofilen hos pasienter som fikk atazanavir og/eller tenofovirdisoproksilfumarat, var stort sett lik sikkerhetsprofilen hos pasienter som ikke ble behandlet med disse preparatene. Ingen justering av dosen er derfor nødvendig.

Samtidig administrering av raltegravir og antacida som inneholder divalente metalliske kationer, kan redusere raltegravir absorpsjonen ved chelatdannelse som fører til reduksjon av plasmanivået av raltegravir. Tas antacida med aluminium og magnesium innen 6 timer etter administrering av raltegravir reduseres plasmanivået av raltegravir signifikant. Derfor er samtidig administrering av raltegravir og aluminium- og/eller magnesiumholdige antacida ikke anbefalt. Samtidig administrering av raltegravir og kalsiumkarbonatholdige antacida reduserer plasmanivået av raltegravir, men denne interaksjonen anses ikke å være av klinisk betydning. Derfor kreves ingen dosejustering når raltegravir administreres samtidig med antacida som inneholder kalsiumkarbonat.

Samtidig administrering av raltegravir og andre legemidler som øker gastrisk pH (f.eks. omeprazol og famotidin), kan gi økt absorpsjon av raltegravir og føre til økte plasmanivåer av raltegravir (se tabell 3). Sikkerhetsprofilene til undergruppen av pasienter i fase III-studier som tok protonpumpehemmere eller H<sub>2</sub>-antagonister, var sammenlignbare med de som ikke tok disse antacida. Derfor er dosejustering ikke påkrevd ved bruk av protonpumpehemmere eller H<sub>2</sub>-antagonister.

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

**Tabell 3**  
**Farmakokinetiske interaksjonsdata hos voksne**

Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering
<b>ANTIRETROVIRALE LEGEMIDLER</b>		
<i>Proteasehemmere (PI)</i>		
<b>atazanavir /ritonavir</b> (400 mg raltegravir to ganger daglig)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C <sub>12t</sub> ↑ 77 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 24 %  (UGT1A1 hemming)	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir.
<b>tipranavir /ritonavir</b> (400 mg raltegravir to ganger daglig)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 55 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (UGT1A1 induksjon)	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir.
<i>Ikke-nukleosidreverstranskriptasehemmere (NNRTIs)</i>		
<b>efavirenz</b> (400 mg raltegravir, enkeltdose)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 21 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (UGT1A1 induksjon)	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir.

<b>Legemidler etter terapiområde</b>	<b>Interaksjon</b> (mekanisme, hvis kjent)	<b>Anbefalinger angående samtidig administrering</b>
<b>etravirin</b> (400 mg raltegravir to ganger daglig)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 34 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (UGT1A1-induksjon)  etravirin AUC ↑ 10 % etravirin C <sub>12t</sub> ↑ 17 % etravirin C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir eller etravirin.
<i>Nukleosid-/nukleotidreverstranskriptasehemmere</i>		
<b>tenofovirdisoproksilfumarat</b> (400 mg raltegravir to ganger daglig)	raltegravir AUC ↑ 49 % raltegravir C <sub>12t</sub> ↑ 3 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (interaksjonsmekanisme ukjent)  tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C <sub>24t</sub> ↓ 13 % tenofovir C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir eller tenofovirdisoproksilfumarat.
<i>CCR5-hemmere</i>		
<b>maraviroc</b> (400 mg raltegravir to ganger daglig)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 28 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 33 %  (interaksjonsmekanisme ukjent)  maraviroc AUC ↓ 14 % maraviroc C <sub>12t</sub> ↓ 10 % maraviroc C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir eller maraviroc.
<b>ANTIVIRALE MIDLER MOT HCV</b>		
<i>NS3/4A-proteasehemmere (PI)</i>		
<b>boceprevir</b> (400 mg raltegravir, enkeltdose)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 25 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (interaksjonsmekanisme ukjent)	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir eller boceprevir.
<b>ANTIMIKROBIELLE LEGEMIDLER</b>		
<i>Antimykobakterielle legemidler</i>		
<b>rifampicin</b> (400 mg raltegravir, enkeltdose)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 61 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (UGT1A1 induksjon)	Rifampicin reduserer plasmanivåene av raltegravir. Hvis samtidig administrering med rifampicin ikke kan unngås, kan man vurdere å doble dosen av raltegravir (se pkt. 4.4).



Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering
<b>SEDATIVA</b>		
<b>midazolam</b> (400 mg raltegravir to ganger daglig)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir 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.
<b>METALLISKE KATIONANTACIDA</b>		
<b>aluminium- og magnesiumhydroksidholdige antacida</b> (400 mg raltegravir to ganger daglig)	raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 63 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 44 %  <u>2 timer før raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 56 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 51 %  <u>2 timer etter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 57 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 24 %  <u>6 timer før raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 50 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  <u>6 timer etter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 49 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  (chelatdannelse av metalliske kationer)	Aluminium- og magnesiumholdige antacida reduserer plasmanivået av raltegravir. Samtidig administrering av raltegravir og aluminium-og/eller magnesiumholdige antacida er ikke anbefalt.
<b>kalsiumkarbonatholdige antacida</b> (400 mg raltegravir to ganger daglig)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 32 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 52 %  (chelatdannelse av metalliske kationer)	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir.
<b>Andre METALLISKE KATION</b>		
<b>jernsalter</b>	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.

Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering
<b>H<sub>2</sub>-RESEPTORANTAGONISTER OG PROTONPUMPEHEMMERE</b>		
<b>omeprazol</b> (400 mg raltegravir to ganger daglig)	raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C <sub>12t</sub> ↑ 24 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 51 %  (økt oppløselighet)	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir.
<b>famotidin</b> (400 mg raltegravir to ganger daglig)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C <sub>12 hr</sub> ↑ 6 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 60 %  (økt oppløselighet)	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir.
<b>HORMONELLE PREVENSMIDLER</b>		
<b>etinylostradiol norelgestromin</b> (400 mg raltegravir to ganger daglig)	etinylostradiol AUC ↓ 2 % etinylostradiol C <sub>max</sub> ↑ 6 % norelgestromin AUC ↑ 14 % norelgestromin C <sub>max</sub> ↑ 29 %	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir eller hormonelle prevensjonsmidler (østrogen- og/eller progesteronbaserte).
<b>OPIOIDANALGETIKA</b>		
<b>metadon</b> (400 mg raltegravir to ganger daglig)	metadon AUC ↔ metadon C <sub>max</sub> ↔	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir eller metadon.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

Det foreligger ingen data for bruk av raltegravir tyggetabletter 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 tyggetabletter bør kun brukes under graviditet dersom den forventede nytten veier opp for den potensielle risikoen for fosteret. Se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger.

##### *Antiretroviralt graviditetsregister*

For å overvåke det materielle/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 400mg 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 tenofoviridisoproksilfumarat 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).

<b>Organklassesystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombinasjon med annen ART)</b>
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

<b>Organklassesystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombinasjon med annen ART)</b>
Psykiatriske lidelser	Vanlige	unormale drømmer, insomnia, mareritt, unormal oppførsel, depresjon
	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)
Neurologiske 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	palpitasjoner, 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

<b>Organklasser</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombinasjon med annen ART)</b>
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige  Mindre vanlige	utslett  akne, alopeci, aknelignende dermatitt, tørr hud, erytem, avmagring i ansiktet, hyperhidrose, lipoatrofi, ervervet lipodystrofi, lipohypertrofi, svette om natten, prurigo, pruritt, generell kløe, 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
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	nyresvikt, nefritt, nyresten, nokturi, nyrecyste, redusert nyrefunksjon, tubulointerstitiell nefritt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	erekttil dysfunksjon, gynekomasti, menopausale symptomer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige  Mindre vanlige	asteni, fatigue, pyreksi  ubehag i brystet, frysninger, ansiktsødem, økt fettvev, nervøs skjelving, utilpasshet, submandibulær oppsamling, perifert ødem, smerter
Undersøkelser	Vanlige  Mindre vanlige	økt alaninaminotransferase, atypiske lymfocytter, økt aspartataminotransferase, økte triglyserider i blodet, økt lipase, økt nivå av pankreasamylase i blodet  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 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 immunsupprimert 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 som samtidig var 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, men 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 som hadde infeksjon, og som ble behandlet med raltegravir, sammenlignet med 13 %, 13 % og 5 % av alle andre pasienter som ble behandlet med raltegravir.

#### Pediatrik populasjon

##### *Barn og ungdom fra 2 til 18 år*

Raltegravir er undersøkt hos 126 HIV-1-infiserte barn og unge 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 raltegravir.

Hos disse 96 barn og unge 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 er undersøkt hos 26 HIV-1-infiserte spedbarn og småbarn fra 4 uker til under 2 år i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler i IMPAACT P1066 (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 behandling.

### *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 laboratoriebivirkninger (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](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema)

## **4.9 Overdosering**

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

Ved overdosering bør vanlige 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 infeksjose viruspartikler, og en hemming av integrasjonen hindrer derfor spredning av virusinfeksjonen.

### Antiviral aktivitet *in vitro*

Raltegravir i konsentrasjoner på  $31 \pm 20$  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 celleinjetilpassede HIV-1-varianten H9III<sub>B</sub>. 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<sub>50</sub>-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 tilføyselsen 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, og analysen av 240-ukers data fra en randomisert, dobbeltblind, aktivt kontrollert studie (STARTMRK, protokoll 021) hos antiviralt behandlingsnaive, voksne pasienter med HIV-1-infeksjon.

### Effekt

#### *Voksne pasienter som tidligere er behandlet*

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 er 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 4.



**Tabell 4**  
**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)
<b>Prosent HIV-RNA &lt; 400 kopier/ml (95 % KI)</b>				
Alle pasienter <sup>†</sup>	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Baseline-karakteristika <sup>‡</sup>				
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 <sup>3</sup>	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Sensitivitetsskår (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 og over	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
<b>Prosent HIV-RNA &lt; 50 kopier/ml (95 % KI)</b>				
Alle pasienter <sup>†</sup>	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Baseline-karakteristika <sup>‡</sup>				
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 <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Sensitivitetsskår (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 og over	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
<b>Gjennomsnittlig CD4 celleforandring (95 % KI), celler/mm<sup>3</sup></b>				
Alle pasienter <sup>†</sup>	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Baseline-karakteristika <sup>‡</sup>				
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 <sup>3</sup>	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Sensitivitetsskår (GSS) <sup>§</sup>				
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)

<sup>†</sup> 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.

<sup>‡</sup> 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.

<sup>§</sup> 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*

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*

STARTMRK (randomisert, dobbeltblind, aktivt kontrollert multisenterstudie) sammenlignet sikkerhet og aniretroviral 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 5.

**Tabell 5**  
**Effektresultater ved Uke 48 og 240**

STARTMRK studien	48 uker		240 uker	
	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)
<b>Prosent HIV-RNA &lt; 50 kopier/ml (95 % KI)</b>				
Alle pasienter <sup>†</sup>	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Baseline-karakteristika <sup>‡</sup>				
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 <sup>3</sup>	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	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)
<b>Gjennomsnittlig endring i antall CD4 celler (95 % KI), celler/mm<sup>3</sup></b>				
Alle pasienter <sup>‡</sup>	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Baseline-karakteristika <sup>‡</sup>				
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 <sup>3</sup>	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	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)

<sup>†</sup> 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.

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

Anmerkninger: Analysen er basert på alle tilgjengelige data.  
Raltegravir og efavirenz ble gitt sammen med emtricitabin (+) tenofoviridisoproksilfumarat.

### *Pediatrik populasjon*

#### *Barn og ungdom fra 2 til 18 år*

IMPACT P1066 er en fase I/II åpen, multisenterstudie som undersøkte farmakokinetisk profil, sikkerhet, toleranse og effekt av raltegravir hos HIV-infiserte barn. Studien inkluderte 126 tidlige behandlete barn og unge fra 2 til 18 år. Pasientene ble stratifisert mht. alder og man inkluderte ungdommene først og deretter suksessivt yngre barn. Pasientene fikk enten 400 mg tablett (6 til

18 år) eller tyggetablettene (2 til under 12 år). Raltegravir ble administrert med et optimalisert bakgrunnsregime.

Det første dosefinnende trinnet inkluderte intensiv farmakokinetisk evaluering. Den valgte dosen var basert på målet om å oppnå lignende plasmaeksposering og bunnkonsentrasjoner av raltegravir som man ser hos voksne, i tillegg til akseptabel korttids-sikkerhet. Etter at dosen var valgt, ble flere pasienter inkludert for å evaluere langtids-sikkerhet, toleranse og effekt. Av de 126 pasientene, fikk 96 den anbefalte raltegravirdosen (se pkt. 4.2).

**Tabell 6**  
**Baseline-karakteristika og effektdata ved uke 24 og 48 fra IMPAACT P1066**  
**(2 til 18 år)**

Parameter	Populasjon ved siste dosetrinn	
	N=96	
<b>Demografi</b>		
Alder (år), median [spredning]	13 [2 – 18]	
Mannlig kjønn	49 %	
Etnisk opprinnelse		
Kaukasisk	34 %	
Svart	59 %	
<b>Baseline-karakteristika</b>		
Plasma HIV-1-RNA ( $\log_{10}$ kopier/ml), gjennomsnitt [spredning]	4,3 [2,7 - 6]	
CD4 celletall (celler/mm <sup>3</sup> ), median [spredning]	481 [0 – 2361]	
CD4 prosent, median [spredning]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-1-RNA > 100 000 kopier/ml	8 %	
CDC HIV kategori B eller C	59 %	
<b>Tidligere ART bruk fordelt på klasse</b>		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
<b>Respons</b>	<b>Uke 24</b>	<b>Uke 48</b>
Oppnådd $\geq 1 \log_{10}$ HIV-RNAHIV-RNA reduksjon fra baseline eller < 400 kopier/ml	72 %	79 %
Oppnådd HIV-RNAHIV-RNA < 50 kopier/ml	54 %	57 %
Gjennomsnittlig økning av CD4 celletall (%) fra baseline	119 celler/mm <sup>3</sup> (3,8 %)	156 celler/mm <sup>3</sup> (4,6 %)

*Spedbarn og småbarn 4 uker til under 2 år*

IMPAACT P1066 inkluderte også HIV-infiserte spedbarn og småbarn i alderen 4 uker til under 2 år som tidligere hadde fått antiretroviral behandling enten som profylakse for å hindre mor til barn overføring (PMTCT) og/eller som antiretroviral kombinasjonsbehandling for behandling av HIV-infeksjon. Raltegravir ble administrert som en granulater til mikstur uten hensyn til mat i kombinasjon med et optimalisert bakgrunnsregime som inkluderte lopinavir pluss ritonavir hos to tredjedeler av pasientene.

**Tabell 7**  
**Baseline-karakteristika og effektdata ved uke 24 og 48 fra IMPAACT P1066**  
**(4 uker til under 2 år)**

Parameter	N=26
<b>Demografi</b>	
Alder (uker), median [spredning]	28 [4 – 100]
Mannlig kjønn	65 %
Etnisk opprinnelse	
Kaukasisk	8 %
Svart	85 %

Parameter	N=26
<b>Baseline-karakteristika</b>	
Plasma HIV-1-RNA ( $\log_{10}$ kopier/ml), gjennomsnitt [spredning]	5,7 [3,1 - 7]
CD4 celletall (celler/mm <sup>3</sup> ), median [spredning]	1400 [131 – 3648]
CD4 prosent, median [spredning]	18,6 % [3,3 – 39,3]
HIV-1-RNA > 100 000 kopier/ml	69 %
CDC HIV kategori B eller C	23 %
<b>Tidligere ART bruk fordelt på klasse</b>	
NNRTI	73 %
NRTI	46 %
PI	19 %

Respons	Uke 24	Uke 48
Oppnådd $\geq 1 \log_{10}$ HIV-RNAHIV-RNA reduksjon fra baseline eller < 400 kopier/ml	91 %	85 %
Oppnådd HIV-RNAHIV-RNA < 50 kopier/ml	43 %	53 %
Gjennomsnittlig økning av CD4 celletall (%) fra baseline	500 celler/mm <sup>3</sup> (7,5 %)	492 celler/mm <sup>3</sup> (7,8 %)
<b>Virologisk svikt</b>		
	<b>Uke 24</b>	<b>Uke 48</b>
Non-responder	0	0
Rebounder	0	4
Antall med tilgjengelig genotype*	0	2

\*En pasient hadde en mutasjon på 155-posisjonen.

## 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  $C_{12t}$  øker doseproporsjonalt i doseringsområdet 100 mg til 800 mg, og øker noe mindre enn doseproporsjonalt i doseringsområdet 100 mg til 1600 mg. Doseproporsjonaliteten er ikke fastlagt hos pasienter.

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  $C_{12t}$ . Raltegravirs absolutte biotilgjengelighet er ikke fastslått.

Raltegravir kan gis med eller uten mat. Raltegravir ble administrert uten hensyn til mat i de sentrale 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.

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  $\mu$ M.

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 enkelt detekterbar 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  $\alpha$ -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 isoforselective 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

#### *Pediatrisk populasjon*

Basert på en studie hos voksne, friske frivillige der man sammenlignet legemiddelformene, har tyggetabletten og granulat til mikstur høyere oral biotilgjengelighet enn tabletten 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 8 viser de farmakokinetiske parametrene for tabletten på 400 mg, tyggetabletten og granulat til mikstur i henhold til kroppsvekt.

**Tabell 8**

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

Kroppsvekt	Legemiddelform	Dose	N*	Geometrisk gjennomsnitt (% CV†) AUC <sub>0-12t</sub> (µM*t)	Geometrisk gjennomsnitt (% CV†) C <sub>12t</sub> (nM)
≥25 kg	Filmdrasjert 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 raltegravirs farmakokinetikk hos friske personer og pasienter med HIV-1- infeksjon i den undersøkte aldersgruppen (19 til 84 år, med få forsøkspersoner over 65 år).

#### *Kjønn, etnisk opprinnelse og BMI*

Det var ingen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller grunnet kjønn, etnisk opprinnelse eller kroppsmasseindeks (BMI) hos voksne.

#### *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). Siden det er ukjent i hvilken grad raltegravir kan dialyseres, bør dosering før en dialyseøkt unngås.

#### *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).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske toksikologistudier, inkludert konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, utviklingstoksitet 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 400 mg to ganger 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 400 mg to ganger 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 400 mg to ganger daglig basert på AUC<sub>0-24t</sub>. Det ble ikke sett noen effekter på utviklingen ved 3,4 ganger human eksponering med 400 mg to ganger daglig basert på AUC<sub>0-24t</sub>. Liknende funn ble ikke sett hos kaniner.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### 25 mg tyggetablett

- Hydroksypropylcellulose
- Sukralose
- Sakkarinnatrium
- Natriumsitratdihydrat
- Mannitol (E 421)
- Monoammoniumglykyrrizin
- Sorbitol (E 420)
- Fruktose
- Banansmak
- Appelsinsmak
- Maskerende smak
- Aspartam (E 951)
- Sukrose
- Krysspovidon, Type A
- Natriumstearylfumarat
- Magnesiumstearat
- Hypromellose 2910/6cP
- Makrogol/PEG 400
- Etylcellulose 20 cP
- Ammoniumhydroksid
- Mediumkjedete triglyserider
- Oljesyre
- Gult jernoksid



#### 100 mg tyggetablett

- Hydroksypropylcellulose
- Sukralose
- Sakkarinnatrium
- Natriumsitratdihydrat
- Mannitol (E421)
- Monoammoniumglykyrrizin
- Sorbitol (E 420)
- Fruktose
- Banansmak
- Appelsinsmak
- Maskerende smak
- Aspartam (E 951)
- Sukrose
- Krysspovidon, Type A
- Natriumstearylfumarat
- Magnesiumstearat
- Hypromellose 2910/6cP
- Makrogol/PEG 400
- Etylcellulose 20 cP
- Ammoniumhydroksid
- Mediumkjedete triglyserider
- Oljesyre
- Rødt jernoksid
- Gult jernoksid

#### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

#### **6.3 Holdbarhet**

3 år

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

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

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

HDPE-bokser med barnesikkert polypropylenlokk, forsegling og silikageltørkemiddel: 60 tabletter.

#### **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/1/07/436/003 – 25 mg  
EU/1/07/436/004 – 100 mg

## **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> og på nettstedet til Felleskatalogen: [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).