

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ISENTRESS 400 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg raltegravir (som kalium).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 26,06 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Rosa, oval tablett, merket med «227» på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

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).

Voksne

Den anbefalte dosen er 400 mg (én tablett) to ganger daglig.

Pediatrik populasjon

Den anbefalte dosen for pediatriske pasienter med en kroppsvekt på 25 kg eller mer er 400 mg (en tablett) to ganger daglig. Bruk av tyggetabletter vurderes dersom det ikke er mulig å svelge en tablett.

Ytterligere formuleringer og styrker som er tilgjengelige:

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 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.

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 suppressert på et initialt regime med 400 mg ISENTRESS to ganger daglig. Tabletten på 400 mg bør ikke brukes til å administrere regimet på 1200 mg én gang 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 400 mg tabletter kan administreres med eller uten mat.

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 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.

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 tenofoviridisoproksilfumarat).

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 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.

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).

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-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 induserer 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 beskjeden 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 1). 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 1). Sikkerhetsprofilene til undergruppen av pasienter i fase III-studier som tok protonpumpehemmere eller H₂-antagonister, var sammenlignbare med de som ikke tok disse antacida. Derfor er dosejustering ikke påkrevd ved bruk av protonpumpehemmere eller H₂-antagonister.

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Tabell 1
Farmakokinetiske interaksjonsdata hos voksne

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.
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.
<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.

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 eller etravirin.
<i>Nukleosid-/nukleotidreverstranskriptasehemmere</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 eller tenofovirdisoproksilfumarat.
<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 eller maraviroc.
ANTIVIRALE MIDLER 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 eller boceprevir.
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 (se pkt. 4.4).

Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering
SEDATIVA		
midazolam (400 mg raltegravir to ganger daglig)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C _{max} ↑ 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.
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 og aluminium-og/eller magnesiumholdige antacida er ikke anbefalt.
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.

Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering
Andre METALLISKE KATION		
jernsalter	Forventet: raltegravir AUC ↓ (chelatudannelse 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 nødvendig for raltegravir.
famotidin (400 mg raltegravir to ganger daglig)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C _{12t} ↑ 6 % raltegravir C _{max} ↑ 60 % (økt oppløselighet)	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir.
HORMONELLE PREVENSJONSMIDLER		
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 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 eller metadon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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 400 mg to ganger daglig kan brukes under graviditet dersom klinisk nødvendig.

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.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

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 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 rapportert som en mindre vanlig, alvorlig bivirkning ved bruk av 400 mg raltegravir to ganger daglig.

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

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombinasjon med annen ART)
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	immunrekonstitusjonssyndrom, overfølsomhet overfor legemidler, overfølsomhet
Stoffskifte-og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	nedsatt appetitt
	Mindre vanlige	kakeksi, diabetes mellitus, dyslipidemi, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hyperlipidemi, hyperfagi, økt appetitt, polydipsi, unormal kroppsfett
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)
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

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombinasjon med annen ART)
	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, flanksmerter, muskel-skjelettsmerter, myalgi, smerter i halsen, osteopeni, ekstremitetssmerter, tendonitt, rabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	nyresvikt, nefritt, nyresten, nokтури, 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 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 i begge behandlingsgruppene.

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 laboratorieivirkninger (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 [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

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 immunsviktivirus (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 % (IC₉₅) av HIV-1-replikasjon (i forhold til en ubehandlet virusinfisert kultur) i humane T-lymfoide cellekulturer infisert med den cellelinjetilpassede HIV-1-varianten H9IIIB. 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 IC₅₀-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, 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 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

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 nukleosidreverstranskriptasehemmere, 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 3.

Tabell 3
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)
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.

Pediatrik populasjon

Barn og ungdom fra 2 til 18 år

IMPAACT P1066 er en fase I/II åpen, multisenter studie som undersøkte farmakokinetisk profil, sikkerhet, toleranse og effekt av raltegravir hos HIV-infiserte barn. Studien inkluderte 126 tidligere behandlede 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 tabletter (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 plasmaeksponering 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 4
Baseline-karakteristika og effektdata ved uke 24 og 48 fra IMPAACT P1066
(2 til 18 år)

Parameter	Populasjon ved siste dosetrinn	
	N=96	
Demografi		
Alder (år), median [spredning]	13 [2 – 18]	
Mannlig kjønn	49 %	
Etnisk opprinnelse		
Kaukasisk	34 %	
Svart	59 %	
Baseline-karakteristika		
Plasma HIV-1-RNA (log ₁₀ kopier/ml), gjennomsnitt [spredning]	4,3 [2,7 - 6]	
CD4 celletall (celler/mm ³), 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 %	
Tidligere ART bruk fordelt på klasse		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
Respons		
Oppnådd ≥ 1 log ₁₀ HIV-RNA reduksjon fra baseline eller < 400 kopier/ml	Uke 24	Uke 48
	72 %	79 %
Oppnådd HIV-RNA < 50 kopier/ml	54 %	57 %
Gjennomsnittlig økning av CD4 celletall (%) fra baseline	119 celler/mm ³ (3,8 %)	156 celler/mm ³ (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 matinntak i kombinasjon med et optimalisert bakgrunnsregime som inkluderte lopinavir pluss ritonavir hos to tredjedeler av pasientene.

Tabell 5
Baseline-karakteristika og effektdata ved uke 24 og 48 fra IMPAACT P1066
(4 uker til under 2 år)

Parameter	N=26	
	Demografi	
Alder (uker), median [spredning]	28 [4 – 100]	
Mannlig kjønn	65 %	
Etnisk opprinnelse		
Kaukasisk	8 %	
Svart	85 %	
Baseline-karakteristika		
Plasma HIV-1-RNA (log ₁₀ kopier/ml), gjennomsnitt [spredning]	5,7 [3,1 - 7]	
CD4 celletall (celler/mm ³), 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 %	

Parameter	N=26	
Tidligere ART bruk fordelt på klasse		
NNRTI		73 %
NRTI		46 %
PI		19 %
Respons	Uke 24	Uke 48
Oppnådd $\geq 1 \log_{10}$ HIV-RNA reduksjon fra baseline eller < 400 kopier/ml	91 %	85 %
Oppnådd HIV-RNA < 50 kopier/ml	43 %	53 %
Gjennomsnittlig økning av CD4 celletall (%) fra baseline	500 celler/mm ³ (7,5 %)	492 celler/mm ³ (7,8 %)
Virologisk svikt	Uke 24	Uke 48
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 μ 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 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 isoformselektive 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 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 6 viser de farmakokinetiske parametrene for tabletten på 400 mg, tyggetabletten og granulat til mikstur i henhold til kroppsvekt.

Tabell 6: 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 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 anbefalt human dose (recommended human dose, RHD) basert på AUC_{0-24t}. 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
- Laktosemonohydrat
- Kalsiumhydrogenfosfat, vannfri
- Hypromellose 2208
- Poloksamer 407
- Natriumstearylfumarat
- Magnesiumstearat

Filmdrasjering

- Polyvinylalkohol
- Titandioksid
- Polyetylen glykol 3350
- Talkum
- Rødt jernoksid
- Sort jernoksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Hold boksen tett lukket med tørkemidlet i, for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-bokser med barnesikkert polypropylenlokk, induksjonsforsegling og tørkemiddel av silikagel. 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/1/07/436/001
EU/1/07/436/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. desember 2007
Dato for siste fornyelse: 14. mai 2014

10. OPPDATERINGSDATO

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

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 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.

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.

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 tenofoviridisoproksilfumarat).

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 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. Forsinnet 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 (IC_{50} på 109 μ M) og OAT3 (IC_{50} på 18,8 μ M). 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)-enzym; ikke hemmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A; ikke hemmer UDP-glukuronosyltransferasene (UGT) 1A1 og 2B7; ikke induserer 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 toksinekstrusjonsproteiner (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-/nukleotidreverstranskriptasehemmere</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 magnesium-hydroksidholdige 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 magnesiumhydroksidholdige antacida (1200 mg raltegravir, enkeltdose)	<u>12 timer etter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 14 % raltegravir C _{24t} ↓ 58 % raltegravir C _{max} ↓ 14 % (chelatudannelse av metalliske kationer)	
kalsiumkarbonatholdige antacida (400 mg raltegravir to ganger daglig)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C _{12t} ↓ 32 % raltegravir C _{max} ↓ 52 % (chelatudannelse 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 % (chelatudannelse av metalliske kationer)	Samtidig administrering av raltegravir (1200 mg én gang daglig) er ikke anbefalt.
Andre METALLISKE KATION		
jernsalter	Forventet: raltegravir AUC ↓ (chelatudannelse 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)	
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)	Ingen dosejustering er nødvendig for raltegravir (400 mg to ganger daglig og 1200 mg én gang daglig).

Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering
HORMONELLE PREVENSMIDLER		
etinylostradiol norelgestromin (400 mg raltegravir to ganger daglig)	etinylostradiol AUC ↓ 2 % etinylostradiol 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.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

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

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombinasjon med annen ART)
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, munntørhet, 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)

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombinasjon med annen ART)
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	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 pediatrike 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 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 [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

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 % (IC₉₅) av HIV-1-replikasjon (i forhold til en ubehandlet virusinfisert kultur) i humane T-lymfoide cellekulturer infisert med den celleinjetilpassede HIV-1-varianten H9IIIB. 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 IC₅₀-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

BENCHMRK 1 og 2 samlet	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 entricitabin (+) tenofovirdisoproksilfumarat.

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 fettriikt 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 isoformselektive 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	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 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, 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 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.

Utviklingstoksitet

Raltegravir var ikke teratogent i utviklingstoksitetsstudier 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_{0-24t}. 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

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

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 [†] 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).
[†]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 [†]	8 ml (80 mg) to ganger daglig	3 x 25 mg to ganger daglig
14 til under 20 [†]	10 ml (100 mg) to ganger daglig	1 x 100 mg to ganger daglig
20 til under 25		1,5 x 100 mg [‡] 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).
[†]For vekt mellom 11 og 20 kg kan begge formuleringer benyttes.
Anmerkning: Tyggetablettene finnes som 25 mg og 100 mg tabletter.
[‡]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 preparatomtalene 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.

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 langtidseksponering 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 cytomegalovirusretinit, 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 fenyilalanin. Hver 25 mg tyggetablett inneholder opptil 0,47 mg aspartam, tilsvarende opptil 0,05 mg fenyilalanin. Det kan være skadelig for pasienter med fenyilketonuri.

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 beskjeden 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, sakonavir) 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 H₂-antagonister, var sammenlignbare med de som ikke tok disse antacida. Derfor er dosejustering ikke påkrevd ved bruk av protonpumpehemmere eller H₂-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
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.
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.
<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.
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 eller etravirin.

Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering
<i>Nukleosid-/nukleotidreverstranskriptasehemmere</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 eller tenofovirdisoproksilfumarat.
<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 eller maraviroc.
ANTIVIRALE MIDLER 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 eller boceprevir.
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 (se pkt. 4.4).
SEDATIVA		
midazolam (400 mg raltegravir to ganger daglig)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C _{max} ↑ 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.

Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering
METALLISKE KATIONANTACIDA		
aluminium- og magnesiumhydroksidholdige antacida (400 mg raltegravir to ganger daglig)	<p>raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C_{12t} ↓ 63 % raltegravir C_{max} ↓ 44 %</p> <p><u>2 timer før raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C_{12t} ↓ 56 % raltegravir C_{max} ↓ 51 %</p> <p><u>2 timer etter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C_{12t} ↓ 57 % raltegravir C_{max} ↓ 24 %</p> <p><u>6 timer før raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C_{12t} ↓ 50 % raltegravir C_{max} ↓ 10 %</p> <p><u>6 timer etter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C_{12t} ↓ 49 % raltegravir C_{max} ↓ 10 %</p> <p>(chelatdannelse av metalliske kationer)</p>	Aluminium- og magnesiumholdige antacida reduserer plasmanivået av raltegravir. Samtidig administrering av raltegravir og aluminium-og/eller magnesiumholdige antacida er ikke anbefalt.
kalsiumkarbonatholdige antacida (400 mg raltegravir to ganger daglig)	<p>raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C_{12t} ↓ 32 % raltegravir C_{max} ↓ 52 %</p> <p>(chelatdannelse av metalliske kationer)</p>	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir.
Andre METALLISKE KATION		
jernsalter	<p>Forventet: raltegravir AUC ↓</p> <p>(chelatdannelse av metalliske kationer)</p>	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)	<p>raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C_{12t} ↑ 24 % raltegravir C_{max} ↑ 51 %</p> <p>(økt oppløselighet)</p>	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir.
famotidin (400 mg raltegravir to ganger daglig)	<p>raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C_{12hr} ↑ 6 % raltegravir C_{max} ↑ 60 %</p> <p>(økt oppløselighet)</p>	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir.

Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering
HORMONELLE PREVENSJONSMIDLER		
etinylostradiol norelgestromin (400 mg raltegravir to ganger daglig)	etinylostradiol AUC ↓ 2 % etinylostradiol C _{max} ↑ 6 % norelgestromin AUC ↑ 14 % norelgestromin C _{max} ↑ 29 %	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir 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 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 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.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

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 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, mollusum 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, nøyttropeni, 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 Mindre vanlige	unormale drømmer, insomnia, mareritt, unormal oppførsel, depresjon 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)

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombinasjon med annen ART)
Nevrologiske sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	svimmelhet, hodepine, psykomotorisk hyperaktivitet 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 Mindre vanlige	vertigo 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 Mindre vanlige	oppblåst mage, smerter i abdomen, diaré, flatulens, kvalme, oppkast, dyspepsi gastritt, ubehag i abdomen, smerter i øvre del av abdomen, ømhet i abdomen, anorektalt ubehag, obstipasjon, munntørhet, 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 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, ryggmerter, flanksmerter, muskel-skjelettsmerter, myalgi, smerter i halsen, osteopeni, ekstremitetssmerter, tendonitt, rbdomyolyse
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

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombinasjon med annen ART)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige Mindre vanlige	asteni, fatigue, pyreksi ubehag i brystet, frysninger, ansiktsødem, økt fettvev, nervøs skjjelving, 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 reduert 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 [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

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 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 % (IC₉₅) av HIV-1-replikasjon (i forhold til en ubehandlet virusinfisert kultur) i humane T-lymfoide cellekulturer infisert med den celleinjetilpassede HIV-1-varianten H9IIIIB. 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 IC₅₀-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 tilføysen 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

BENCHMRK 1 og 2 samlet	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	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 celler/mm ³				
> 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)

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 < 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	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 celler/mm ³				
> 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	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 celler/mm ³				
> 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. Enfuvirtidbruk i OBB hos enfuvirtidnaive 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 suppressjonsbehandling (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 nukleosidreverstranskriptasehemmere, 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)
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 og ≤ 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)

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)
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 og ≤ 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-
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

IMPAACT 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 tidligere behandlede 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 tabletter (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
Demografi	
Alder (år), median [spredning]	13 [2 – 18]
Mannlig kjønn	49 %
Etnisk opprinnelse	
Kaukasisk	34 %
Svart	59 %

Parameter	Populasjon ved siste dosetrinn	
	N=96	
Baseline-karakteristika		
Plasma HIV-1-RNA (log ₁₀ kopier/ml), gjennomsnitt [spredning]	4,3 [2,7 - 6]	
CD4 celletall (celler/mm ³), 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 %	
Tidligere ART bruk fordelt på klasse		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	

Respons	Uke 24	Uke 48
Oppnådd ≥ 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 ³ (3,8 %)	156 celler/mm ³ (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	
Demografi		
Alder (uker), median [spredning]	28 [4 – 100]	
Mannlig kjønn	65 %	
Etnisk opprinnelse		
Kaukasisk	8 %	
Svart	85 %	
Baseline-karakteristika		
Plasma HIV-1-RNA (log ₁₀ kopier/ml), gjennomsnitt [spredning]	5,7 [3,1 - 7]	
CD4 celletall (celler/mm ³), 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 %	
Tidligere ART bruk fordelt på klasse		
NNRTI	73 %	
NRTI	46 %	
PI	19 %	
Respons		
Oppnådd ≥ 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 ³ (7,5 %)	492 celler/mm ³ (7,8 %)

Parameter	N=26	
	Uke 24	Uke 48
Virologisk svikt		
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 μ M. Raltegravir gikk raskt over i placenta hos rotter, men penetrerte ikke hjernen i merkbart 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 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 isoformselektive 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 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_{0-12t} (µM*t)	Geometrisk gjennomsnitt (% CV*) C_{12t} (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, 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 karsinogen potensial. Ved de høyeste dosene, 400 mg/kg/dag hos hundedyr 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 hundedyr 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_{0-24t}. Det ble ikke sett noen effekter på utviklingen ved 3,4 ganger human eksponering med 400 mg to ganger daglig basert på AUC_{0-24t}. 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 polypropylenlukk, 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

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

ISENTRESS 100 mg granulat til mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dosepose inneholder 100 mg raltegravir (som kalium). Etter rekonstitusjon har miksturen en konsentrasjon på 10 mg per. ml.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver dosepose inneholder opptil 0,5 mg fruktose, ca. 1,5 mg sorbitol og ca. 4,7 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat til mikstur, suspensjon.

Hvitt til offwhite, kornet pulver som kan inneholde gule eller beige til gulbrune partikler i en dosepose til engangsbruk.

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).

Ettersom formuleringene har ulik farmakokinetisk profil, skal verken granulat til mikstur eller tyggetabletter erstattes med 400 mg eller 600 mg filmdrasjerte tabletter (se pkt. 5.2). Granulatet til mikstur og tyggetablettene er ikke undersøkt hos HIV-infisert ungdom (12 til 18 år) eller voksne.

Nyfødte, spedbarn og småbarn

Doseringen er vektbasert fra fødsel, som spesifisert i tabell 1 og tabell 2. Pasientene kan bruke miksturen så lenge kroppsvekten deres er under 20 kg.

For pasienter som veier mellom 11 og 20 kg kan enten granulat til mikstur eller tyggetabletter brukes som spesifisert i tabell 1 (se pkt. 5.2). Se preparatomtalen til tyggetabletten for ytterligere doseringsinformasjon.

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.

Tabell 1

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 [†]	8 ml (80 mg) to ganger daglig	3 x 25 mg to ganger daglig
14 til under 20 [†]	10 ml (100 mg) to ganger daglig	1 x 100 mg to ganger daglig
20 til under 25		1,5 x 100 mg [‡] to ganger daglig
<p>*Den vektbaserte doseringsanbefalingen for tyggetablett og mikstur i 10 ml vann er basert på ca. 6 mg/kg/dose to dager daglig (se pkt. 5.2). [†]For vekt mellom 11 og 20 kg kan begge formuleringer benyttes. Anmerkning: Tyggetablettene finnes som 25 mg og 100 mg tabletter. [‡]Tyggetabletten på 100 mg kan deles i to like 50 mg doser. Deling av tablettene bør likevel unngås om mulig.</p>		

Tabell 2

Anbefalt dose av ISENTRESS granulat til mikstur hos fullbårne nyfødte fra fødsel til 4 ukers [28 dager] alder*

Anmerkning: Dersom mor har inntatt ISENTRESS 2-24 timer før fødselen, bør spedbarnets første dose gi mellom 24-48 timer etter fødselen.

Kroppsvekt (kg)	Volum (dose) av miksturen som skal administreres
Fra fødsel til 1. uke – doseres en gang daglig[†]	
2 til under 3	0,4 ml (4 mg) en gang daglig
3 til under 4	0,5 ml (5 mg) en gang daglig
4 til under 5	0,7 ml (7 mg) en gang daglig
Fra 1 til 4 uker – doseres to ganger daglig[‡]	
2 til under 3	0,8 ml (8 mg) to ganger daglig
3 til under 4	1 ml (10 mg) to ganger daglig
4 til under 5	1,5 ml (15 mg) to ganger daglig
<p>*Ingen data er tilgjengelig for premature nyfødte. Bruk av ISENTRESS er ikke anbefalt hos premature nyfødte. [†]Doseringsanbefalingene er basert på ca.: 1,5 mg/kg/dose. [‡]Doseringsanbefalingene er basert på ca.: 3 mg/kg/dose.</p>	

Maksdose for mikstur er 100 mg to ganger daglig.

Hver dosepose til engangsbruk inneholder 100 mg raltegravir som skal suspenderes i 10 ml

vann til en endelig konsentrasjon på 10 mg per ml (se pkt. 6.6).

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

Ytterligere formuleringer og styrker som er tilgjengelige:

ISENTRESS er også tilgjengelig som 400 mg tabletter til bruk hos voksne, ungdom og barn som veier minst 25 kg og som er i stand til å svelge en tablett. Vurder tyggetabletter til pasienter som veier minst 25 kg, men som ikke er i stand til å svelge tabletter. For ytterligere doseringsinformasjon henvises det til preparatomtalene til 400 mg tabletter og tyggetabletter.

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 granulater til mikstur kan administreres med eller uten mat (se pkt. 5.2).

For detaljer vedrørende tilberedning og administrering av miksturen, se pkt. 6.6.

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.

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 nukleosidreversanskriptasehemmere (NRTIs) (emtricitabin og tenofoviridisoprosilfumarat).

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 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 cytomegalovirusretinit, 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).

Fruktose

Dette legemidlet inneholder opptil 0,5 mg fruktose i hver dosepose. Fruktose kan skade tennene.

Sukrose

Dette legemidlet inneholder opptil 4,7 mg sukrose i hver dosepose. Sukrose kan skade tennene. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Sorbitol

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

Natrium

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

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 induserer 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, tenofovirdisoproksilfumarat, hormonelle prevensjonsmidler, metadon, midazolam eller boceprevir.

I noen studier resulterte samtidig administrering av raltegravir og darunavir i en beskjeden 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, sakonavir) 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 H₂-antagonister, var sammenlignbare med de som ikke tok disse antacida. Derfor er dosejustering ikke påkrevd ved bruk av protonpumpehemmere eller H₂-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
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.
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.
<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.
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 eller etravirin.
<i>Nukleosid-/nukleotidreverstranskriptasehemmere</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 eller tenofovirdisoproksilfumarat.
<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 eller maraviroc.

Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering
ANTIVIRALE MIDLER 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 eller boceprevir.
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 (se pkt. 4.4).
SEDATIVA		
midazolam (400 mg raltegravir to ganger daglig)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C _{max} ↑ 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.

Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering
METALLISKE KATIONANTACIDA		
aluminium- og magnesiumhydroksidholdige antacida (400 mg raltegravir to ganger daglig)	<p>raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C_{12t} ↓ 63 % raltegravir C_{max} ↓ 44 %</p> <p><u>2 timer før raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C_{12t} ↓ 56 % raltegravir C_{max} ↓ 51 %</p> <p><u>2 timer etter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C_{12t} ↓ 57 % raltegravir C_{max} ↓ 24 %</p> <p><u>6 timer før raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C_{12t} ↓ 50 % raltegravir C_{max} ↓ 10 %</p> <p><u>6 timer etter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C_{12t} ↓ 49 % raltegravir C_{max} ↓ 10 %</p> <p>(chelatdannelse av metalliske kationer)</p>	Aluminium- og magnesiumholdige antacida reduserer plasmanivået av raltegravir. Samtidig administrering av raltegravir og aluminium-og/eller magnesiumholdige antacida er ikke anbefalt.
kalsiumkarbonatholdige antacida (400 mg raltegravir to ganger daglig)	<p>raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C_{12t} ↓ 32 % raltegravir C_{max} ↓ 52 %</p> <p>(chelatdannelse av metalliske kationer)</p>	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir.
Andre METALLISKE KATION		
jernsalter	<p>Forventet: raltegravir AUC ↓</p> <p>(chelatdannelse av metalliske kationer)</p>	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)	<p>raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C_{12t} ↑ 24 % raltegravir C_{max} ↑ 51 %</p> <p>(økt oppløselighet)</p>	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir.
famotidin (400 mg raltegravir to ganger daglig)	<p>raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C_{12hr} ↑ 6 % raltegravir C_{max} ↑ 60 %</p> <p>(økt oppløselighet)</p>	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir.

Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering
HORMONELLE PREVENSMIDLER		
etinylostradiol norelgestromin (400 mg raltegravir to ganger daglig)	etinylostradiol AUC ↓ 2 % etinylostradiol C _{max} ↑ 6 % eorelgestromin AUC ↑ 14 % eorelgestromin C _{max} ↑ 29 %	Ingen dosejustering nødvendig for raltegravir 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 eller metadon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data for bruk av raltegravir granulat til mikstur, suspensjon 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 granulat til mikstur, suspensjon 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 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.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

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 Mindre vanlige	unormale drømmer, insomnia, mareritt, unormal oppførsel, depresjon 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)

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombinasjon med annen ART)
Nevrologiske sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	svimmelhet, hodepine, psykomotorisk hyperaktivitet 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 Mindre vanlige	vertigo 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 Mindre vanlige	oppblåst mage, smerter i abdomen, diaré, flatulens, kvalme, oppkast, dyspepsi 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 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, flanksmerter, muskel- skjelettsmerter, myalgi, smerter i halsen, osteopeni, ekstremitetssmerter, tendonitt, rbdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	nyresvikt, nefritt, nyresten, nokturni, nyrecyste, reduert nyrefunksjon, tubulointerstitiell nefritt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	erektil dysfunksjon, gynekomasti, menopausale symptomer

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombinasjon med annen ART)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige Mindre vanlige	asteni, fatigue, pyreksi ubehag i brystet, frysninger, ansiktsødem, økt fettvev, nervøs skjjelving, 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 reduert 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 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 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 toddlere 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 det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

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-absorbert 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 celleinjertilpassede HIV-1-varianten H9IIIB. 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 n 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, 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 gruppen som fikk 400 mg raltegravir to ganger daglig, og placebo. Pasientene hadde tidligere vært eksponert for en median på 12 antiretrovirale midler 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

BENCHMRK 1 og 2 samlet	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)

BENCHMRK 1 og 2 samlet	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 < 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	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 celler/mm ³				
> 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	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 celler/mm ³				
> 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

I SWITCHMRK 1 og 2-studiene (protokoll 032 og 033) ble pasienter med HIV-infeksjon som fikk suppressjonsbehandling (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 nukleosidreverstranskriptasehemmere, 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)
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 og ≤ 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)

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)
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 og ≤ 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.

Pediatrik populasjon

Barn og ungdom fra 2 til 18 år

IMPAACT 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 tidligere behandlede 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 tabletter (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 plasmaeksponering 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
Demografi	
Alder (år), median [spredning]	13 [2 – 18]
Mannlig kjønn	49 %
Etnisk opprinnelse	
Kaukasisk	34 %
Svart	59 %
Baseline-karakteristika	
Plasma HIV-1-RNA (log ₁₀ kopier/ml), gjennomsnitt [spredning]	4,3 [2,7 - 6]
CD4 celletall (celler/mm ³), 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 %

Parameter	Populasjon ved siste dosetrinn	
	N=96	
Tidligere ART bruk fordelt på klasse		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
Respons	Uke 24	Uke 48
Oppnådd $\geq 1 \log_{10}$ HIV-RNA reduksjon fra baseline eller < 400 kopier/ml	72 %	79 %
Oppnådd HIV-RNA < 50 kopier/ml	54 %	57 %
Gjennomsnittlig økning av CD4 celletall (%) fra baseline	119 celler/mm ³ (3,8 %)	156 celler/mm ³ (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	
Demografi		
Alder (uker), median [spredning]	28 [4 – 100]	
Mannlig kjønn	65 %	
Etnisk opprinnelse		
Kaukasisk	8 %	
Svart	85 %	
Baseline-karakteristika		
Plasma HIV-1-RNA (\log_{10} kopier/ml), gjennomsnitt [spredning]	5,7 [3,1 - 7]	
CD4 celletall (celler/mm ³), 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 %	
Tidligere ART bruk fordelt på klasse		
NNRTI	73 %	
NRTI	46 %	
PI	19 %	
Respons	Uke 24	Uke 48
Oppnådd $\geq 1 \log_{10}$ HIV-RNA reduksjon fra baseline eller < 400 kopier/ml	91 %	85 %
Oppnådd HIV-RNA < 50 kopier/ml	43 %	53 %
Gjennomsnittlig økning av CD4 celletall (%) fra baseline	500 celler/mm ³ (7,5 %)	492 celler/mm ³ (7,8 %)
Virologisk svikt	Uke 24	Uke 48
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 μM . Raltegravir gikk raskt over i placenta hos rotter, men penetrerte ikke hjernen i merkelig 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 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 isoformselektive 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 geometriske 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 8 viser de farmakokinetiske parametrene for tablett 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

Kroppsvekt	Legemiddelform	Dose	N*	Geometrisk gjennomsnitt (% CV*) AUC _{0-12t} (µM*t)	Geometrisk gjennomsnitt (% CV*) C _{12t} (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

HIV-1-eksponerte nyfødte

IMPAACT P1110 er en fase I-studie som evaluerer sikkerheten og farmakokinetikken til raltegravir granulat til mikstur (GTM) med standard behandling PMTCT hos fullbårne HIV-1-eksponerte nyfødte. I kohort 1 (N = 16, 10 eksponerte og 6 ikke eksponerte for raltegravir under svangerskapet) fikk de nyfødte to enkeltdoser av raltegravir GTM (innen 48 timer og 7 til 10 dager etter fødsel). I kohort 2 (N = 26, ingen eksponert for raltegravir under svangerskapet) fikk de nyfødte raltegravir GTM i 6 uker: 1,5 mg/kg en gang daglig i uke 1 med oppstart innen 48 timer etter fødsel, 3 mg/kg to ganger daglig i uke 2 til 4, og 6 mg/kg to ganger daglig i uke 5 og 6.

Tabell 9 viser farmakokinetikkparametre for nyfødte i kohort 2 ved fødsel og ved 2 års alder. Eliminering av raltegravir *in vivo* hos mennesker er primært gjennom UGT1A1-mediert glukuronideringsvei. UGT1A1 sin katalytiske aktivitet er minimal ved fødselen og utvikles etter fødselen. Anbefalt dose for nyfødte mindre enn 4 ukers alder tar i betraktning raskt økende UGT1A1-aktivitet og legemiddelclearance fra fødsel til 4 ukers alder.

Tabell 9: Farmakokinetiske parametre for raltegravir IMPAACT P1110 etter alder og vektbasert dosering av granulat til mikstur

Alder (timer/dager) ved farmakokinetisk prøvetaking	Dose (Se tabell 2)	N*	Geometrisk gjennomsnitt (% CV [†]) AUC (mg*t/l)	Geometrisk gjennomsnitt (% CV [†]) C _{bunn} (ng/ml)
Fødsel – 48 timer	1,5 mg/kg en gang daglig	25	38,2 (38,4 %)‡	947,9 (64,2 %) ‡
15 til 18 dager	3,0 mg/kg to ganger daglig	23	14,3 (43,3 %) §	558 (83,7 %) §

*Antall pasienter med sterke farmakokinetiske (PK) resultater ved siste anbefalte dose.
[†]Geometrisk variasjonskoeffisient.
[‡]AUC_{0-24 t} (N = 24); C_{24 t}
[§]AUC_{0-12 t}; C_{12 t}

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_{0-24t} . Det ble ikke sett noen effekter på utviklingen ved 3,4 ganger human eksponering med 400 mg to ganger daglig basert på AUC_{0-24t} . Liknende funn ble ikke sett hos kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

- Hydroksypropylcellulose
- Sukralose
- Mannitol (E 421)
- Monoammoniumglykyrrizin
- Sorbitol (E 420)
- Fruktose
- Banansmak
- Sukrose
- Krysspovidon, Type A
- Magnesiumstearat
- Hypromellose 2910/6cP
- Makrogol/PEG 400
- Etylcellulose 20 cP
- Ammoniumhydroksid
- Mediumkjedete triglyserider
- Oljesyre
- Mikrokrystallinsk cellulose
- Karmellosenatrium

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år for uåpnet dosepose.

Etter rekonstituering: 30 minutter ved oppbevaring ved høyst 30 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PET/aluminium/LLDPE-doseposer.

En kartong inneholder 60 doseposer; to 1 ml, to 3 ml og to 10 ml doseringssprøyter og 2 blandebege.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Hver dosepose til engangsbruk inneholder 100 mg raltegravir som blandet i 10 ml vann gir en sluttkonsentrasjon på 10 mg pr. ml.

Etter administrering av riktig volum må ikke gjenværende suspensjon i blandebeget brukes. Den må kastes.

Foreldre og/eller omsorgspersoner bør instrueres i å lese heftet «Instruksjoner for bruk» før tilberedning og administrering av ISENTRESS granulat til mikstur til pедиатriske pasienter.

Dosen skal administreres peroralt i løpet av 30 minutter etter blanding.

Se heftet «Instruksjoner for bruk», som er i pakken, for ytterligere informasjon relatert til tilberedning og administrering av miksturen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/436/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. desember 2007

Dato for siste fornyelse: 14. mai 2014

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong for 400 mg filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

ISENTRESS 400 mg filmdrasjerte tabletter
raltegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 400 mg raltegravir (som kalium).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. **Se pakningsvedlegget for mer informasjon.**

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter
Multipakning: 180 (3 bokser à 60) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Bytt ikke mellom andre styrker eller formuleringer av Isentress uten først å ha snakket med legen, apoteket eller sykepleier.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/436/001
EU/1/07/436/002 180 filmdrasjerte tabletter (3 bokser à 60)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ISENTRESS 400 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ INNEREMBALLASJE**Boksetikett for ISENTRESS 400 mg filmdrasjerte tabletter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ISENTRESS 400 mg filmdrasjerte tabletter
raltegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 400 mg raltegravir (som kalium).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Bytt ikke mellom andre styrker eller formuleringer av Isentress uten først å ha snakket med legen, apoteket eller sykepleier.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Kartong for 600 mg filmdrasjerte tabletter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ISENTRESS 600 mg filmdrasjerte tabletter
raltegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 600 mg raltegravir (som kalium).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter
Multipakning: 180 (3 bokser à 60) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
To tabletter én gang daglig

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Bytt ikke mellom andre styrker eller formuleringer av Isentress uten først å ha snakket med legen, apoteket eller sykepleier.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/436/006
EU/1/07/436/007 180 filmdrasjerte tabletter (3 bokser à 60)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ISENTRESS 600 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ INNEREMBALLASJE

Boksetikett for ISENTRESS 600 mg filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

ISENTRESS 600 mg filmdrasjerte tabletter
raltegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 600 mg raltegravir (som kalium).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
To tabletter én gang daglig

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Bytt ikke mellom andre styrker eller formuleringer av Isentress uten først å ha snakket med legen, apoteket eller sykepleier.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Kartong for 100 mg tyggetabletter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ISENTRESS 100 mg tyggetabletter
raltegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 100 mg raltegravir (som kalium).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder fruktose, sorbitol, sukrose og aspartam. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 tyggetabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Bytt ikke mellom andre styrker eller formuleringer av Isentress uten først å ha snakket med legen, apoteket eller sykepleier.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/436/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ISENTRESS 100 mg tyggetabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ INNERREMBALLASJE**ISENTRESS 100 mg - boksetikett****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ISENTRESS 100 mg tyggetabletter
raltegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 100 mg raltegravir (som kalium).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder fruktose, E 420, sukrose og E 951. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 tyggetabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Bytt ikke mellom andre styrker eller formuleringer av Isentress uten først å ha snakket med legen, apoteket eller sykepleier.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/436/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Kartong for 25 mg tyggetabletter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ISENTRESS 25 mg tyggetabletter
raltegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 25 mg raltegravir (som kalium).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder fruktose, sorbitol, sukrose og aspartam. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 tyggetabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Bytt ikke mellom andre styrker eller formuleringer av Isentress uten først å ha snakket med legen, apoteket eller sykepleier.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/436/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ISENTRESS 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ INNERREMBALLASJE**ISENTRESS 25 mg - boksetikett****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ISENTRESS 25 mg tyggetabletter
raltegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 25 mg raltegravir (som kalium).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder fruktose, E 420, sukrose og E 951. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 tyggetabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Bytt ikke mellom andre styrker eller formuleringer av Isentress uten først å ha snakket med legen, apoteket eller sykepleier.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/436/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong for ISENTRESS 100 mg granulat til mikstur

1. LEGEMIDLETS NAVN

ISENTRESS 100 mg granulat til mikstur, suspensjon
raltegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 100 mg raltegravir (som kalium). Etter rekonstituering har miksturen en konsentrasjon på 10 mg pr. ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder fruktose, sorbitol og sukrose. **Se pakningsvedlegget for mer informasjon.**

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 doseposer; to 1 ml, to 3 ml og to 10 ml doseringsprøyter og 2 blandebege.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget og bruksanvisningen før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Bytt ikke mellom andre styrker eller formuleringer av Isentress uten først å ha snakket med legen, apoteket eller sykepleier.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/436/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ISENTRESS 100 mg granulat til mikstur

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

Dosepose til engangsbruk for ISENTRESS 100 mg granulat til mikstur - folieetikett

1. LEGEMIDLETS NAVN

ISENTRESS 100 mg granulat
raltegravir
Oral bruk

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Isentress 400 mg filmdrasjerte tabletter raltegravir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

Dersom du er en forelder/foresatt til et barn som tar Isentress, vennligst les informasjonen nøye sammen med barnet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller ditt barn. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Isentress er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Isentress
3. Hvordan du bruker Isentress
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Isentress
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Isentress er og hva det brukes mot

Hva Isentress er

Isentress inneholder virkestoffet raltegravir. Isentress er et antiviralt legemiddel som virker mot humant immunsviktvirus (HIV). Dette viruset forårsaker AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome).

Hvordan Isentress virker

Viruset produserer et enzym som kalles HIV-integrase. Dette enzymet hjelper viruset med å formere seg i cellene i kroppen din. Isentress stopper virkningen av dette enzymet. Brukt sammen med andre legemidler kan Isentress redusere mengden HIV i blodet ditt (dette kalles din «viral load») og øke antallet CD4-celler (en type hvite blodceller som spiller en viktig rolle for opprettholdelsen av et friskt immunsystem, og som hjelper til med å bekjempe infeksjoner). Å redusere mengden HIV i blodet kan forbedre immunsystemet ditt. Dette betyr at kroppen din kan bekjempe infeksjoner bedre.

Når Isentress skal brukes

Isentress brukes til å behandle personer med HIV-infeksjon. Legen din har forskrevet Isentress som hjelp til å kontrollere HIV-infeksjonen din.

2. Hva du må vite før du bruker Isentress

Bruk ikke Isentress

- dersom du er allergisk overfor raltegravir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Isentress.

Husk at Isentress ikke helbreder HIV-infeksjon. Det betyr at du fortsatt kan få infeksjoner eller andre HIV-relaterte sykdommer. Du må derfor fortsette å gå til regelmessig kontroll hos legen din mens du bruker dette legemidlet.

Psykiske helseproblemer

Informer legen din dersom du tidligere har hatt depresjon eller psykiatriske lidelser. Depresjon, inkludert selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, er rapportert hos noen pasienter som tar dette legemidlet, spesielt hos pasienter som tidligere har hatt depresjon eller psykiatriske lidelser.

Skjelettproblemer

Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan utvikle en skjelettsykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, alkoholinntak, alvorlig nedsettelse av kroppens eget immunforsvar og høyere kroppsmasseindeks være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelingsproblemer. Informer legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

Leverproblemer

Fortell det til legen, apoteket eller sykepleier hvis du tidligere har hatt leverproblemer, inkludert hepatitt B eller C. Legen din vil vurdere hvor alvorlig leversykdommen er før han/hun avgjør om du kan bruke dette legemidlet.

Infeksjoner

Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, for eksempel feber og/eller du føler deg uvel, må du umiddelbart informere legen, apoteket eller sykepleier. Hos noen pasienter med langt kommet HIV-infeksjon, og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner (infeksjoner som man normalt er motstandsdyktig mot, og som oppstår ved nedsatt immunforsvar), kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med legemidler for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Muskelproblemer

Kontakt lege, apotek eller sykepleier omgående dersom du opplever muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet mens du bruker dette legemidlet.

Hudproblemer

Ta øyeblikkelig kontakt med legen din dersom du utvikler utslett. Alvorlige og livstruende hudreaksjoner og allergireaksjoner er rapportert hos noen pasienter ved bruk av dette legemidlet.

Andre legemidler og Isentress

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, med eller uten resept.

Isentress kan påvirke eller bli påvirket av andre legemidler.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke:

- syrenøytraliserende legemidler (legemidler som motvirker eller nøytraliserer syren i magen for å lindre fordøyelsesbesvær og halsbrann). Det er ikke anbefalt å bruke Isentress sammen med enkelte syrenøytraliserende legemidler (de som inneholder aluminium og/eller magnesium). Rådfør deg med legen din om du kan bruke andre syrenøytraliserende legemidler.
- jernsalter (for å behandle og forebygge jernmangel eller anemi). Du bør vente minst to timer mellom bruk av jernsalter og bruk av Isentress, da disse legemidlene kan redusere effekten av Isentress.
- rifampicin (legemiddel brukt til å behandle visse infeksjoner, som tuberkulose), fordi det kan redusere nivåene av Isentress. Legen din kan vurdere å øke Isentress-dosen hvis du tar rifampicin.

Inntak av Isentress sammen med mat og drikke

Se avsnitt 3.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.
- Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig**.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du tar noen form for medisin hvis du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke bruk maskiner, kjør eller sykle hvis du føler deg svimmel etter å ha tatt dette legemidlet.

Isentress inneholder laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Hvis legen har fortalt deg at det er noen sukkerarter du ikke tåler, må du kontakte legen før du begynner å bruke dette legemidlet.

Isentress inneholder natrium

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

3. Hvordan du bruker Isentress

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din, apoteket eller sykepleier har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker. Isentress skal brukes sammen med andre legemidler mot HIV.

Hvor mye skal brukes

Voksne

Den anbefalte dosen er 1 tablett (400 mg) to ganger daglig via munnen.

Bruk hos barn og ungdom

Den anbefalte dosen Isentress er 400 mg to ganger daglig via munnen for ungdom og for barn som veier minst 25 kg.

Ikke tygg, knus eller del tablettene fordi det kan endre mengden legemiddel som tas opp i kroppen din. Du kan ta dette legemidlet med eller uten mat eller drikke.

Isentress er også tilgjengelig som 600 mg tabletter, tyggetabletter og granulat til mikstur.

Du må ikke bytte mellom 400 mg tabletter, 600 mg tabletter, tyggetabletter eller granulat til mikstur uten først å snakke med legen din, apoteket eller sykepleier.

Dersom du tar for mye av Isentress

Ikke ta flere tabletter enn det legen anbefaler. Kontakt legen hvis du tar for mange tabletter.

Dersom du har glemt å ta Isentress

- Dersom du glemmer å ta en dose, må du ta den så fort som mulig.
- Dersom det derimot snart er tid for neste dose, hopper du over den glemte dosen og fortsetter å følge tidsskjemaet som normalt.
- Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Isentress

Det er viktig at du tar Isentress nøyaktig slik legen har forskrevet. Ikke endre dosen eller slutt å ta dette legemidlet uten først å snakke med legen, apoteket eller sykepleieren. Ikke avslutt behandlingen fordi:

- Det er svært viktig å ta alle HIV-legemidlene dine slik legen har forklart og på riktig tid av dagen. Dette får legemidlene til å virke bedre. Det minsker også faren for at legemidlene dine vil slutte å virke mot HIV (også kalt «legemiddelresistens»).
- Når du har lite Isentress igjen, må du få mer av legen eller apoteket. Det er svært viktig å ikke være uten legemiddel, selv for en kort periode. Bare en kort pause fra medisineringsen kan føre til at mengden av virus i blodet øker. Dette kan bety at HIV-viruset kan utvikle resistens mot Isentress og bli vanskeligere å behandle.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger – disse er mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 brukere).

Oppsøk lege umiddelbart dersom du opplever noe av det følgende:

- herpesinfeksjoner, inkludert helvetesild
- blodmangel som for eksempel skyldes lavt jernnivå
- tegn og symptomer på infeksjon eller inflammasjon (betennelse)
- mental sykdom
- selvmordshensikt eller forsøk
- magebetennelse
- betennelse i leveren
- leversvikt
- allergisk utslett
- visse former for nyreproblemer
- inntak av mer legemiddel enn anbefalt

Oppsøk lege umiddelbart dersom du opplever noen av bivirkningene nevnt over.

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 brukere):

- nedsatt appetitt
- søvnproblemer, unormale drømmer, mareritt, unormal oppførsel, sterk tristhetsfølelse og følelse av å ikke være verd noe
- svimmelhet, hodepine
- følelse av å snurre rundt
- oppblåst mage, magesmerter, diaré, overflødig gass i mage eller tarm, kvalme, oppkast, fordøyelsesproblemer, raping
- visse typer av utslett på huden (ofte når brukt sammen med darunavir)
- tretthet, uvanlig tretthet eller svakhet, feber
- økte verdier på leverblodprøver, unormalt antall hvite blodlegemer, økte fettnivåer i blodet, økt

mengde enzymer fra spyttkjertlene eller bukspyttkjertelen

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 brukere):

- infeksjon i hårrøttene, influensa, betennelser i huden som skyldes virus, oppkast eller diaré på grunn av infeksjon, infeksjon i øvre luftveier, byller i lymfeknutene
- vorter
- smerter i lymfeknuter, lavt antall hvite blodlegemer som motvirker infeksjon, hovne kjertler i hals, armhule og lyske
- allergisk reaksjon
- økt appetitt, diabetes, økt nivå av kolesterol og lipider (fett) i blodet, høyt blodsukkernivå, sterk tørste, alvorlig vekttap, høyt innhold av fettstoffer (som for eksempel kolesterol og triglyserider) i blodet, unormalt kropps fett
- angst, forvirring, nedtrykthet, humørsvingninger, panikkanfall
- hukommelsestap, smerter i hånden som skyldes sammenklemming av nerver, oppmerksomhetsforstyrrelser, svimmelhet ved raske stillingsforandringer, unormal smak, økt søvnighet, mangel på energi, glemsomhet, migrene, følelsestap, nummenhet eller svakhet i armene og/eller bena, prikkende følelse, søvnighet, spenningshodepine, skjelvinger, dårlig søvnkvalitet
- synsforstyrrelser
- summing, piping, plystrelyd, ringing eller annen vedvarende lyd i ørene
- hjertebank, langsom hjerterytme, rask eller uregelmessig hjerterytme
- hetetokter, høyt blodtrykk
- skjærende, skurrende eller anstrengt stemme; neseblødning; tetthet i nesene
- smerter i øvre del av magen; ubehag i endetarmen; forstoppelse; munntørrehet; halsbrann; smerter ved svelging; betennelse i bukspyttkjertelen; sår i magen eller øvre del av tarmen; blødninger rundt endetarmen; ubehag i magen; inflammasjon (betennelse) i gummene; hoven, rød og sår tunge
- opphopning av fett i leveren
- kviser; unormalt hårtap eller tynnere hår; rødhet i huden; unormal fordeling av fett på kroppen som for eksempel tap av fett fra ben, armer og ansikt, og økt fett rundt magen; kraftig svetting; nattsvette; fortykkelse og kløe i huden som skyldes gjentatt kløing; skader i huden; tørr hud
- leddsmerter, smertefull leddsykdom, ryggmerter, smerter i skjelett og muskler, muskelsvakhet og -ømhet, smerter i nakken, smerter i armer eller ben, senebetennelse, redusert mengde mineraler i knoklene
- nyresten, nattlig vannlating, nyrecyster
- erektil dysfunksjon (vansker med å få reising), forstørrede bryster hos menn, menopausale symptomer (symptomer som ved overgangsalder)
- ubehag i brystet; frysninger; opphovnet ansikt; nervøs skjelving; dårlig allmenntilstand; hevelse i nakken; hovne hender, ankler eller føtter; smerter
- redusert antall hvite blodlegemer, redusert antall blodplater (en type celler som hjelper til å få blodet til å koagulere), blodprøver som viser redusert nyrefunksjon, høyt blodsukker, økt mengde muskelenzymer i blodet, sukker i urinen, blod i urinen, vektøkning, økt livvidde, redusert mengde protein (albumin) i blodet, lenger tid før blodet leverer seg

Ytterligere bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom

- hyperaktivitet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Isentress

- Oppbevares utilgjengelig for barn.

- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Hold boksen tett lukket med tørkemidlet i, for å beskytte mot fuktighet. Ikke svelg tørkemidlet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvannet eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Isentress

Virkestoffet er raltegravir. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg raltegravir (som kalium).

Andre innholdsstoffer er: laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, vannfri kalsiumhydrogenfosfat, hypromellose 2208, poloksamer 407, natriumstearyl fumarat og magnesiumstearat. I tillegg inneholder filmdrasjeringen følgende inaktive stoffer: polyvinylalkohol, titandioksid, polyetylen glykol 3350, talkum, rødt jernoksid og sort jernoksid.

Hvordan Isentress ser ut og innholdet i pakningen

Den 400 mg filmdrasjerte tablett er oval, rosa og merket med «227» på den ene siden. To pakningsstørrelser er tilgjengelig: en pakning som inneholder 1 boks med 60 tabletter og en multipakning som inneholder 3 bokser, hver med 60 tabletter. Boksen inneholder tørkemiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
 Tél/Tel: +32(0)27766211
 dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
 Tel.: +370 5 278 02 47
 msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
 Тел.: +359 2 819 3737
 info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
 Tél/Tel: +32(0)27766211
 dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
 Tel.: +420 233 010 111
 dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
 Tel.: +36 1 888 53 00
 hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
 Tlf: +45 4482 4000
 dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
 Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
 malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.

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 www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Isentress 600 mg filmdrasjerte tabletter raltegravir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

Dersom du er en forelder/foresatt til et barn som tar Isentress, vennligst les informasjonen nøye sammen med barnet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller ditt barn. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Isentress er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Isentress
3. Hvordan du bruker Isentress
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Isentress
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Isentress er og hva det brukes mot

Hva Isentress er

Isentress inneholder virkestoffet raltegravir. Isentress er et antiviralt legemiddel som virker mot humant immunsviktvirus (HIV). Dette viruset forårsaker AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome).

Hvordan Isentress virker

Viruset produserer et enzym som kalles HIV-integrase. Dette enzymet hjelper viruset med å formere seg i cellene i kroppen din. Isentress stopper virkningen av dette enzymet. Brukt sammen med andre legemidler kan Isentress redusere mengden HIV i blodet ditt (dette kalles din «viral load») og øke antallet CD4-celler (en type hvite blodceller som spiller en viktig rolle for opprettholdelsen av et friskt immunsystem, og som hjelper til med å bekjempe infeksjoner). Å redusere mengden HIV i blodet kan forbedre immunsystemet ditt. Dette betyr at kroppen din kan bekjempe infeksjoner bedre.

Når Isentress skal brukes

Isentress 600 mg filmdrasjerte tabletter brukes til å behandle voksne og barn som veier minst 40 kg, og som er smittet med HIV-infeksjon. Legen din har forskrevet Isentress som hjelp til å kontrollere HIV-infeksjonen din.

2. Hva du må vite før du bruker Isentress

Bruk ikke Isentress

- dersom du er allergisk overfor raltegravir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Isentress.

Husk at Isentress ikke helbreder HIV-infeksjon. Det betyr at du fortsatt kan få infeksjoner eller andre HIV-relaterte sykdommer. Du må derfor fortsette å gå til regelmessig kontroll hos legen din mens du

bruker dette legemidlet.

Psykiske helseproblemer

Informer legen din dersom du tidligere har hatt depresjon eller psykiatriske lidelser. Depresjon, inkludert selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, er rapportert hos noen pasienter som tar dette legemidlet, spesielt hos pasienter som tidligere har hatt depresjon eller psykiatriske lidelser.

Skjelettproblemer

Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan utvikle en skjelettsykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, alkoholinntak, alvorlig nedsettelse av kroppens eget immunforsvar og høyere kroppsmasseindeks være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelingsproblemer. Informer legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

Leverproblemer

Fortell det til legen, apoteket eller sykepleier hvis du tidligere har hatt leverproblemer, inkludert hepatitt B eller C. Legen din vil vurdere hvor alvorlig leversykdommen er før han/hun avgjør om du kan bruke dette legemidlet.

Infeksjoner

Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, for eksempel feber og/eller du føler deg uvel, må du umiddelbart informere legen, apoteket eller sykepleier. Hos noen pasienter med langt kommet HIV-infeksjon, og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner (infeksjoner som man normalt er motstandsdyktig mot, og som oppstår ved nedsatt immunforsvar), kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med legemidler for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Muskelproblemer

Kontakt lege, apotek eller sykepleier omgående dersom du opplever muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet mens du bruker dette legemidlet.

Hudproblemer

Ta øyeblikkelig kontakt med legen din dersom du utvikler utslett. Alvorlige og livstruende hudreaksjoner og allergireaksjoner er rapportert hos noen pasienter ved bruk av dette legemidlet.

Andre legemidler og Isentress

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Isentress kan påvirke eller bli påvirket av andre legemidler. Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke:

- syrenøytraliserende legemidler (legemidler som motvirker eller nøytraliserer syren i magen for å lindre fordøyelsesbesvær og halsbrann)
- jernsalter (for å behandle og forebygge jernmangel eller anemi). Du bør vente minst to timer mellom bruk av jernsalter og bruk av Isentress, da disse legemidlene kan redusere effekten av Isentress.
- atazanavir (et antiretroviralt legemiddel)
- rifampicin (legemiddel brukt til å behandle visse infeksjoner, som tuberkulose)
- tipranavir/ritonavir (antiretrovirale legemidler)

Før en liste over alle legemidlene dine for å vise den til legen din eller apoteket.

- Du kan spørre legen din eller apoteket om en liste over legemidler som påvirker Isentress.
- Ikke begynn å ta et nytt legemiddel uten å si fra til legen din. Legen din kan fortelle deg om det er trygt å ta Isentress sammen med andre legemidler.

Inntak av Isentress sammen med mat og drikke

Se avsnitt 3.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- Isentress 1200 mg (to tabletter på 600 mg én gang daglig) er ikke anbefalt under graviditet fordi det ikke er undersøkt hos gravide kvinner.
- Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.
- Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig**.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du tar noen form for medisin hvis du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke bruk maskiner, kjør eller sykle hvis du føler deg svimmel etter å ha tatt dette legemidlet.

Isentress inneholder laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Hvis legen har fortalt deg at det er noen sukkerarter du ikke tåler, må du kontakte legen før du begynner å bruke dette legemidlet.

Isentress inneholder natrium

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

3. Hvordan du bruker Isentress

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din, apoteket eller sykepleier har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker. Isentress skal brukes sammen med andre legemidler mot HIV.

Hvor mye skal brukes

Voksne, barn og ungdom som veier minst 40 kg

Den anbefalte dosen er 1200 mg tatt som to tabletter på 600 mg én gang daglig via munnen.

Ikke tygg, knus eller del tablettene fordi det kan endre mengden legemiddel som tas opp i kroppen din. Du kan ta dette legemidlet med eller uten mat eller drikke.

Isentress er også tilgjengelig som 400 mg tabletter, tyggetabletter og granulat til mikstur.

Du må ikke bytte mellom 600 mg tabletter, 400 mg tabletter, tyggetabletter eller granulat til mikstur

uten først å snakke med legen din, apoteket eller sykepleier.

Dersom du tar for mye av Isentress

Ikke ta flere tabletter enn det legen anbefaler. Kontakt legen hvis du tar for mange tabletter.

Dersom du har glemt å ta Isentress

- Dersom du glemmer å ta en dose, må du ta den så fort som mulig.
- Dersom det derimot snart er tid for neste dose, hopper du over den glemte dosen og fortsetter å følge tidsskjemaet som normalt.
- Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Isentress

Det er viktig at du tar Isentress nøyaktig slik legen har forskrevet. Ikke endre dosen eller slutt å ta dette legemidlet uten først å snakke med legen, apoteket eller sykepleieren.

Ikke avslutt behandlingen fordi:

- Det er svært viktig å ta alle HIV-legemidlene dine slik legen har forklart og på riktig tid av dagen. Dette får legemidlene til å virke bedre. Det minsker også faren for at legemidlene dine vil slutte å virke mot HIV (også kalt «legemiddelresistens»).
- Når du har lite Isentress igjen, må du få mer av legen eller apoteket. Det er svært viktig å ikke være uten legemiddel, selv for en kort periode. Bare en kort pause fra medisineringsen kan føre til at mengden av virus i blodet øker. Dette kan bety at HIV-viruset kan utvikle resistens mot Isentress og bli vanskeligere å behandle.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger – disse er mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 brukere).

Oppsøk lege umiddelbart dersom du opplever noe av det følgende:

- herpesinfeksjoner, inkludert helvetesild
- blodmangel som for eksempel skyldes lavt jernnivå
- tegn og symptomer på infeksjon eller inflammasjon (betennelse)
- mental sykdom
- selvmordshensikt eller -forsøk
- magebetennelse
- betennelse i leveren
- leversvikt
- allergisk utslett
- visse former for nyreproblemer
- inntak av mer legemiddel enn anbefalt

Oppsøk lege umiddelbart dersom du opplever noen av bivirkningene nevnt over.

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 brukere):

- nedsatt appetitt
- søvnproblemer, unormale drømmer, mareritt, unormal oppførsel, sterk tristhetsfølelse og følelse av å ikke være verd noe
- svimmelhet, hodepine
- følelse av å snurre rundt
- oppblåst mage, magesmerter, diaré, overflødig gass i mage eller tarm, kvalme, oppkast, fordøyelsesproblemer, raping
- visse typer av utslett på huden (oftere når brukt sammen med darunavir)
- tretthet, uvanlig tretthet eller svakhet, feber
- økte verdier på leverblodprøver, unormalt antall hvite blodlegemer, økte fettnivåer i blodet, økt mengde enzymer fra spyttkjertlene eller bukspyttkjertelen

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 brukere):

- infeksjon i hårrøttene, influensa, betennelser i huden som skyldes virus, oppkast eller diaré på grunn av infeksjon, infeksjon i øvre luftveier, byller i lymfeknutene
- vorter
- smerter i lymfeknuter, lavt antall hvite blodlegemer som motvirker infeksjon, hovne kjertler i hals, armhule og lyske
- allergisk reaksjon
- økt appetitt, diabetes, økt nivå av kolesterol og lipider (fett) i blodet, høyt blodsukkernivå, sterk tørste, alvorlig vekttap, høyt innhold av fettstoffer (som for eksempel kolesterol og triglyserider) i blodet, unormalt kroppsfett
- angst, forvirring, nedtrykthet, humørsvingninger, panikkanfall
- hukommelsestap, smerter i hånden som skyldes sammenklemming av nerver, oppmerksomhetsforstyrrelser, svimmelhet ved raske stillingsforandringer, unormal smak, økt søvnighet, mangel på energi, glemsomhet, migrene, følelsestap, nummenhet eller svakhet i armene og/eller bena, prikkende følelse, søvnighet, spenningshodepine, skjelvinger, dårlig søvnkvalitet
- synsforstyrrelser
- summing, piping, plystrelyd, ringing eller annen vedvarende lyd i ørene
- hjertebank, langsom hjerterytme, rask eller uregelmessig hjerterytme
- hetetokter, høyt blodtrykk
- skjærende, skurrende eller anstrengt stemme; neseblødning; tetthet i nesen
- smerter i øvre del av magen; ubehag i endetarmen; forstoppelse; munntørrhet; halsbrann; smerter ved svelging; betennelse i bukspyttkjertelen; sår i magen eller øvre del av tarmen; blødninger rundt endetarmen; ubehag i magen; inflammasjon (betennelse) i gummene; hoven, rød og sår tunge
- opphopning av fett i leveren
- kviser; unormalt hårtap eller tynnere hår; rødhet i huden; unormal fordeling av fett på kroppen som for eksempel tap av fett fra ben, armer og ansikt, og økt fett rundt magen; kraftig svetting; nattsvetting; fortykkelse og kløe i huden som skyldes gjentatt kløing; skader i huden; tørr hud
- leddsmerter, smertefull leddsykdom, ryggmerter, smerter i skjelett og muskler, muskelsvakhet og -ømheter, smerter i nakken, smerter i armer eller ben, senebetennelse, redusert mengde mineraler i knoklene
- nyresten, nattlig vannlating, nyrecyster
- erektil dysfunksjon (vansker med å få reisning), forstørrede bryster hos menn, menopausale symptomer (symptomer som ved overgangsalder)
- ubehag i brystet; frysninger; opphovnet ansikt; nervøs skjelving; dårlig allmenntilstand; hevelse i nakken; hovne hender, ankler eller føtter; smerter
- redusert antall hvite blodlegemer, redusert antall blodplater (en type celler som hjelper til å få blodet til å koagulere), blodprøver som viser redusert nyrefunksjon, høyt blodsukker, økt mengde muskelenzymer i blodet, sukker i urinen, blod i urinen, vektøkning, økt livvidde, redusert mengde protein (albumin) i blodet, lenger tid før blodet levrer seg

Ytterligere bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom

- hyperaktivitet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Isentress

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Hold boksen tett lukket med tørkemidlet i, for å beskytte mot fuktighet. Ikke svelg tørkemidlet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvannet eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Isentress

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

Andre innholdsstoffer er: mikrokrystallinsk cellulose, hypromellose 2910, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat. I tillegg inneholder filmdrasjeringen følgende inaktive stoffer: laktosemonohydrat, hypromellose 2910, titandioksid, triacetin, gult jernoksid og sort jernoksid. Tablettene kan også inneholde spormengder av karnaubavoks.

Hvordan Isentress ser ut og innholdet i pakningen

Den filmdrasjerte tablett på 600 mg er oval, gul, merket med MSD firmalogo og «242» på den ene siden og umerket på den andre siden.

To pakningsstørrelser er tilgjengelig: en pakning som inneholder 1 boks med 60 tabletter og en multipakning som inneholder 3 bokser, hver med 60 tabletter. Boksen inneholder tørkemiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.

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 www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Isentress 25 mg tyggetabletter
Isentress 100 mg tyggetabletter
raltegravir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

Dersom du er en forelder/foresatt til et barn som tar Isentress, vennligst les informasjonen nøye sammen med barnet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller ditt barn. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Isentress er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Isentress
3. Hvordan du bruker Isentress
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Isentress
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Isentress er og hva det brukes mot

Hva Isentress er

Isentress inneholder virkestoffet raltegravir. Isentress er et antiviralt legemiddel som virker mot humant immunsviktvirus (HIV). Dette viruset forårsaker AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome).

Hvordan Isentress virker

Viruset produserer et enzym som kalles HIV-integrase. Dette enzymet hjelper viruset med å formere seg i cellene i kroppen din. Isentress stopper virkningen av dette enzymet. Brukt sammen med andre legemidler kan Isentress redusere mengden HIV i blodet ditt (dette kalles din «viral load») og øke antallet CD4-celler (en type hvite blodceller som spiller en viktig rolle for opprettholdelsen av et friskt immunsystem, og som hjelper til med å bekjempe infeksjoner). Å redusere mengden HIV i blodet kan forbedre immunsystemet ditt. Dette betyr at kroppen din kan bekjempe infeksjoner bedre.

Når Isentress skal brukes

Isentress brukes til å behandle personer med HIV-infeksjon. Legen din har forskrevet Isentress som hjelp til å kontrollere HIV-infeksjonen din.

2. Hva du må vite før du bruker Isentress

Bruk ikke Isentress

- dersom du er allergisk overfor raltegravir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Isentress.

Husk at Isentress ikke helbreder HIV-infeksjon. Det betyr at du fortsatt kan få infeksjoner eller andre HIV-relaterte sykdommer. Du må derfor fortsette å gå til regelmessig kontroll hos legen din mens du

bruker dette legemidlet.

Psykiske helseproblemer

Informér legen din dersom du tidligere har hatt depresjon eller psykiatriske lidelser. Depresjon, inkludert selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, er rapportert hos noen pasienter som tar dette legemidlet, spesielt hos pasienter som tidligere har hatt depresjon eller psykiatriske lidelser.

Skjelettproblemer

Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan utvikle en skjelettsykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, alkoholinntak, alvorlig nedsettelse av kroppens eget immunforsvar og høyere kroppsmasseindeks være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelingsproblemer. Informér legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

Leverproblemer

Fortell det til legen, apoteket eller sykepleier hvis du tidligere har hatt leverproblemer, inkludert hepatitt B eller C. Legen din vil vurdere hvor alvorlig leversykdommen er før han/hun avgjør om du kan bruke dette legemidlet.

Infeksjoner

Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, for eksempel feber og/eller du føler deg uvel, må du umiddelbart informere legen, apoteket eller sykepleier. Hos noen pasienter med langtkommet HIV-infeksjon, og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner (infeksjoner som man normalt er motstandsdyktig mot, og som oppstår ved nedsatt immunforsvar), kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med legemidler for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Muskelproblemer

Kontakt lege, apotek eller sykepleier omgående dersom du opplever muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet mens du bruker dette legemidlet.

Hudproblemer

Ta øyeblikkelig kontakt med legen din dersom du utvikler utslett. Alvorlige og livstruende hudreaksjoner og allergireaksjoner er rapportert hos noen pasienter ved bruk av dette legemidlet.

Andre legemidler og Isentress

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, med eller uten resept.

Isentress kan påvirke eller bli påvirket av andre legemidler.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke:

- syrenøytraliserende legemidler (legemidler som motvirker eller nøytraliserer syren i magen for å lindre fordøyelsesbesvær og halsbrann). Det er ikke anbefalt å bruke Isentress sammen med enkelte syrenøytraliserende legemidler (de som inneholder aluminium og/eller magnesium). Rådfør deg med legen din om du kan bruke andre syrenøytraliserende legemidler.
- jernsalter (for å behandle og forebygge jernmangel eller anemi). Du bør vente minst to timer

mellom bruk av jernsalter og bruk av Isentress, da disse legemidlene kan redusere effekten av Isentress.

- rifampicin (legemiddel brukt til å behandle visse infeksjoner, som tuberkulose), fordi det kan redusere nivåene av Isentress. Legen din kan vurdere å øke Isentress-dosen hvis du tar rifampicin.

Inntak av Isentress sammen med mat og drikke

Se avsnitt 3.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- Isentress tyggetabletter er ikke anbefalt under graviditet fordi de ikke er undersøkt hos gravide kvinner.
- Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.
- Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig**.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du tar noen form for medisin hvis du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke bruk maskiner, kjør eller sykle hvis du føler deg svimmel etter å ha tatt dette legemidlet.

Isentress 25 mg tyggetablett

Isentress 25 mg tyggetabletter inneholder fruktose

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

Isentress 25 mg tyggetabletter inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder opptil 1,5 mg sorbitol (E 420) i hver tyggetablett.

Isentress 25 mg tyggetabletter inneholder sukrose

Dette legemidlet inneholder opptil 3,5 mg sukrose i hver 25 mg tyggetablett. Sukrose kan skade tennene.

Hvis legen har fortalt deg at det er noen sukkerarter du ikke tåler, må du kontakte legen før du begynner å bruke dette legemidlet.

Isentress 25 mg tyggetabletter inneholder aspartam

Dette legemidlet inneholder opptil 0,47 mg aspartam (E 951) i hver 25 mg tyggetablett, tilsvarende opptil 0,05 mg fenylalanin. Aspartam er en kilde til fenylalanin. Fenylalanin kan være skadelig hvis du har PKU (fenylketonuri/Føllings sykdom), en sjelden, arvelig sykdom hvor kroppen ikke klarer å bryte ned aminosyren fenylalanin som derfor hoper seg opp.

Isentress 25 mg tyggetablett inneholder natrium

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

Isentress 100 mg tyggetablett

Isentress 100 mg tyggetabletter inneholder fruktose

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

Isentress 100 mg tyggetabletter inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder opptil 2,9 mg sorbitol (E 420) i hver tyggetablett.

Isentress 100 mg tyggetabletter inneholder sukrose

Dette legemidlet inneholder opptil 7,0 mg sukrose i hver 100 mg tyggetablett. Sukrose kan skade tennene.

Hvis legen har fortalt deg at det er noen sukkerarter du ikke tåler, må du kontakte legen før du begynner å bruke dette legemidlet.

Isentress 100 mg tyggetabletter inneholder aspartam

Dette legemidlet inneholder opptil 0,93 mg aspartam (E 951) i hver 100 mg tyggetablett, tilsvarende opptil 0,1 mg fenylalanin. Aspartam er en kilde til fenylalanin. Fenylalanin kan være skadelig hvis du har PKU (fenylketonuri/Føllings sykdom), en sjelden, arvelig sykdom hvor kroppen ikke klarer å bryte ned aminosyren fenylalanin som derfor hoper seg opp.

Isentress 100 mg tyggetablett inneholder natrium

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

3. Hvordan du bruker Isentress

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din, apoteket eller sykepleier har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker. Isentress skal brukes sammen med andre legemidler mot HIV.

Tyggetabletten på 100 mg kan deles i to like doser. Deling av tablettene bør likevel unngås hvis mulig.

Hvor mye skal brukes

Bruk hos barn fra 2 til 11 år

Legen vil beregne riktig dose av tyggetabletten basert på barnets alder og vekt. Dosen må ikke overstige 300 mg to ganger daglig. Legen vil fortelle deg hvor mange tyggetabletter barnet må ta.

Isentress er også tilgjengelig som 400 mg tabletter, 600 mg tabletter og granulat til mikstur. Du må ikke bytte mellom tyggetabletter, granulat til mikstur, 600 mg tabletter eller 400 mg tabletter uten først å snakke med legen din, apoteket eller sykepleier.

Barn må komme til avtalte legebesøk fordi Isentress-dosen bør justeres ettersom de blir eldre, vokser eller går opp i vekt. Det kan også være at legen vil forskrive 400 mg tabletter når de er i stand til å svelge en tablett.

Du kan ta dette legemidlet med eller uten mat eller drikke.

Dersom du tar for mye av Isentress

Ikke ta flere tabletter enn det legen anbefaler. Kontakt legen hvis du tar for mange tabletter.

Dersom du har glemt å ta Isentress

- Dersom du glemmer å ta en dose, må du ta den så fort som mulig.
- Dersom det derimot snart er tid for neste dose, hopper du over den glemte dosen og fortsetter å følge tidsskjemaet som normalt.
- Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Isentress

Det er viktig at du tar Isentress nøyaktig slik legen har forskrevet. Ikke endre dosen eller slutt å ta dette legemidlet uten først å snakke med legen, apoteket eller sykepleieren. Ikke avslutt behandlingen fordi:

- Det er svært viktig å ta alle HIV-legemidlene dine slik legen har forklart og på riktig tid av

dagen. Dette får legemidlene til å virke bedre. Det minsker også faren for at legemidlene dine vil slutte å virke mot HIV (også kalt «legemiddelresistens»).

- Når du har lite Isentress igjen, må du få mer av legen eller apoteket. Det er svært viktig å ikke være uten legemiddel, selv for en kort periode. Bare en kort pause fra medisineringen kan føre til at mengden av virus i blodet øker. Dette kan bety at HIV-viruset kan utvikle resistens mot Isentress og bli vanskeligere å behandle.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger – disse er mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 brukere).

Oppsøk lege umiddelbart dersom du opplever noe av det følgende:

- herpesinfeksjoner, inkludert helvetesild
- blodmangel som for eksempel skyldes lavt jernnivå
- tegn og symptomer på infeksjon eller inflammasjon (betennelse)
- mental sykdom
- selvmordshensikt eller forsøk
- magebetennelse
- betennelse i leveren
- leversvikt
- allergisk utslett
- visse former for nyreproblemer
- inntak av mer legemiddel enn anbefalt

Oppsøk lege umiddelbart dersom du opplever noen av bivirkningene nevnt over.

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 brukere):

- nedsatt appetitt
- søvnproblemer, unormale drømmer, mareritt, unormal oppførsel, sterk tristhetsfølelse og følelse av å ikke være verd noe
- svimmelhet, hodepine
- følelse av å snurre rundt
- oppblåst mage, magesmerter, diaré, overflødig gass i mage eller tarm, kvalme, oppkast, fordøyelsesproblemer, raping
- visse typer av utslett på huden (oftere når brukt sammen med darunavir)
- tretthet, uvanlig tretthet eller svakhet, feber
- økte verdier på leverblodprøver, unormalt antall hvite blodlegemer, økte fettnivåer i blodet, økt mengde enzymer fra spyttkjertlene eller bukspyttkjertelen

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 brukere):

- infeksjon i hårrøttene, influensa, betennelser i huden som skyldes virus, oppkast eller diaré på grunn av infeksjon, infeksjon i øvre luftveier, byller i lymfeknutene
- vorter
- smerter i lymfeknuter, lavt antall hvite blodlegemer som motvirker infeksjon, hovne kjertler i hals, armhule og lyske
- allergisk reaksjon
- økt appetitt, diabetes, økt nivå av kolesterol og lipider (fett) i blodet, høyt blodsukkernivå, sterk tørste, alvorlig vekttap, høyt innhold av fettstoffer (som for eksempel kolesterol og triglyserider) i blodet, unormalt kroppsfett
- angst, forvirring, nedtrykthet, humørsvingninger, panikkanfall
- hukommelsestap, smerter i hånden som skyldes sammenklemming av nerver,

oppmerksomhetsforstyrrelser, svimmelhet ved raske stillingsforandringer, unormal smak, økt søvnighet, mangel på energi, glemsomhet, migrene, følelsetap, nummenhet eller svakhet i armene og/eller bena, prikkende følelse, søvnighet, spenningshodepine, skjelvinger, dårlig søvnkvalitet

- synsforstyrrelser
- summing, piping, plystrelyd, ringing eller annen vedvarende lyd i ørene
- hjertebank, langsom hjerterytm, rask eller uregelmessig hjerterytm
- hetetokter, høyt blodtrykk
- skjærende, skurrende eller anstrengt stemme; neseblødning; tetthet i nesen
- smerter i øvre del av magen; ubehag i endetarmen; forstoppelse; munntørrhet; halsbrann; smerter ved svelging; betennelse i bukspyttkjertelen; sår i magen eller øvre del av tarmen; blødninger rundt endetarmen; ubehag i magen; inflammasjon (betennelse) i gummene; hoven, rød og sår tunge
- opphopning av fett i leveren
- kviser; unormalt hårtap eller tynnere hår; rødhet i huden; unormal fordeling av fett på kroppen som for eksempel tap av fett fra ben, armer og ansikt, og økt fett rundt magen; kraftig svetting; nattsvetting; fortykkelse og kløe i huden som skyldes gjentatt kløing; skader i huden; tørr hud
- leddsmerter, smertefull leddsykdom, ryggmerter, smerter i skjelett og muskler, muskelsvakhet og -ømh, smerter i nakken, smerter i armer eller ben, senebetennelse, redusert mengde mineraler i knoklene
- nyresten, nattlig vannlating, nyrecyster
- erektil dysfunksjon (vansker med å få reisning), forstørrede bryster hos menn, menopausale symptomer (symptomer som ved overgangsalder)
- ubehag i brystet, frysninger, opphovnet ansikt, nervøs skjelving, dårlig allmenntilstand, hevelse i nakken, hovne hender, ankler eller føtter, smerter
- redusert antall hvite blodlegemer, redusert antall blodplater (en type celler som hjelper til å få blodet til å koagulere), blodprøver som viser redusert nyrefunksjon, høyt blodsukker, økt mengde muskelenzymer i blodet, sukker i urinen, blod i urinen, vektøkning, økt livvidde, redusert mengde protein (albumin) i blodet, lenger tid før blodet leverer seg

Ytterligere bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom

- hyperaktivitet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Isentress

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Hold boksen tett lukket med tørkemidlet i, for å beskytte mot fuktighet. Ikke svelg tørkemidlet.
- Før forseglingen brytes, krever ikke dette legemidlet spesielle oppbevaringsbetingelser

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvannet eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Isentress

Virkestoffet er raltegravir.

25 mg tyggetabletter:

Hver tyggetablett inneholder 25 mg raltegravir (som kalium).

Andre innholdsstoffer er: hydroksypropylcellulose, sukralose, sakkarinnatrium, natriumsitratdihydrat, mannitol (E 421), gult jernoksid, monoammoniumglykyrrizinat, sorbitol (E 420), fruktose, naturlig og kunstig smakstilsetning (appelsin- og banansmak, og maskerende smak), aspartam (E 951), sukrose, krysspovidon Type A, magnesiumstearat, natriumstearylfumarat, etylcellulose 20 cP, ammoniumhydroksid, mediumkjedete triglyserider, oljesyre, hypromellose 2910/6cP og makrogol/PEG 400.

100 mg tyggetabletter:

Hver tyggetablett inneholder 100 mg raltegravir (som kalium).

Andre innholdsstoffer er: hydroksypropylcellulose, sukralose, sakkarinnatrium, natriumsitratdihydrat, mannitol (E 421), rødt jernoksid, gult jernoksid, monoammoniumglykyrrizin, sorbitol (E 420), fruktose, naturlig og kunstig smakstilsetning (appelsin- og banansmak, og maskerende smak), aspartam (E 951), sukrose, krysspovidon Type A, magnesiumstearat, natriumstearylfumarat, etylcellulose 20 cP, ammoniumhydroksid, mediumkjedete triglyserider, oljesyre, hypromellose 2910/6cP og makrogol/PEG 400.

Hvordan Isentress ser ut og innholdet i pakningen

Isentress 25 mg tyggetabletter:

Tyggetabletten med appelsin- og banansmak er rund og svakt gul, merket med MSD firmalogo på en side og «473» på den andre siden.

Én pakningsstørrelse er tilgjengelig: 1 boks med 60 tabletter. Boksen inneholder tørkemiddel.

Isentress 100 mg tyggetabletter:

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

En pakningsstørrelse er tilgjengelig: 1 boks med 60 tabletter. Boksen inneholder tørkemiddel.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}><{måned ÅÅÅÅ}>.

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 www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Isentress 100 mg granulat til mikstur, suspensjon raltegravir

Dersom du er en forelder/foresatt til et barn som tar Isentress, vennligst les informasjonen nøye. Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å gi dette legemidlet til barnet ditt. Det inneholder viktig informasjon.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Isentress er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Isentress
3. Hvordan du bruker Isentress
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Isentress
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning – se heftet for hvordan dette legemidlet skal tilberedes og gis

1. Hva Isentress er og hva det brukes mot

Hva Isentress er

Isentress inneholder virkestoffet raltegravir. Isentress er et antiviralt legemiddel som virker mot humant immunsviktvirus (HIV). Dette viruset forårsaker AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome).

Hvordan Isentress virker

Viruset produserer et enzym som kalles HIV-integrase. Dette enzymet hjelper viruset med å formere seg i cellene i kroppen din. Isentress stopper virkningen av dette enzymet. Brukt sammen med andre legemidler kan Isentress redusere mengden HIV i blodet ditt (dette kalles din «viral load») og øke antallet CD4-celler (en type hvite blodceller som spiller en viktig rolle for opprettholdelsen av et friskt immunsystem, og som hjelper til med å bekjempe infeksjoner). Å redusere mengden HIV i blodet kan forbedre immunsystemet ditt. Dette betyr at kroppen din kan bekjempe infeksjoner bedre.

Når Isentress skal brukes

Isentress brukes til å behandle voksne, ungdom, barn, småbarn og spedbarn med HIV-infeksjon og til å behandle nyfødte spedbarn eksponert for HIV-1-infeksjon fra mor. Legen din har forskrevet Isentress som hjelp til å kontrollere HIV-infeksjonen din.

2. Hva du må vite før du bruker Isentress

Bruk ikke Isentress

- dersom du er allergisk overfor raltegravir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Isentress.

Husk at Isentress ikke helbreder HIV-infeksjon. Det betyr at du fortsatt kan få infeksjoner eller andre HIV-relaterte sykdommer. Du må derfor fortsette å gå til regelmessig kontroll hos legen din mens du

bruker dette legemidlet.

Psykiske helseproblemer

Informér legen din dersom du tidligere har hatt depresjon eller psykiatriske lidelser. Depresjon, inkludert selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, er rapportert hos noen pasienter som tar dette legemidlet, spesielt hos pasienter som tidligere har hatt depresjon eller psykiatriske lidelser.

Skjelettproblemer

Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan utvikle en skjelettsykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, alkoholinntak, alvorlig nedsettelse av kroppens eget immunforsvar og høyere kroppsmasseindeks være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelingsproblemer. Informér legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

Leverproblemer

Fortell det til legen, apoteket eller sykepleier hvis du tidligere har hatt leverproblemer, inkludert hepatitt B eller C. Legen din vil vurdere hvor alvorlig leversykdommen er før han/hun avgjør om du kan bruke dette legemidlet.

Infeksjoner

Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, for eksempel feber og/eller du føler deg uvel, må du umiddelbart informere legen, apoteket eller sykepleier. Hos noen pasienter med langt kommet HIV-infeksjon, og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner (infeksjoner som man normalt er motstandsdyktig mot, og som oppstår ved nedsatt immunforsvar), kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med legemidler for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Muskelproblemer

Kontakt lege, apotek eller sykepleier omgående dersom du opplever muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet mens du bruker dette legemidlet.

Hudproblemer

Ta øyeblikkelig kontakt med legen din dersom du utvikler utslett. Alvorlige og livstruende hudreaksjoner og allergireaksjoner er rapportert hos noen pasienter ved bruk av dette legemidlet.

Andre legemidler og Isentress

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, med eller uten resept.

Isentress kan påvirke eller bli påvirket av andre legemidler.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke:

- syrenøytraliserende legemidler (legemidler som motvirker eller nøytraliserer syren i magen for å lindre fordøyelsesbesvær og halsbrann). Det er ikke anbefalt å bruke Isentress sammen med enkelte syrenøytraliserende legemidler (de som inneholder aluminiumog/eller magnesium). Rådfør deg med legen din om du kan bruke andre syrenøytraliserende legemidler.
- jernsalter (for å behandle og forebygge jernmangel eller anemi). Du bør vente minst to timer

mellom bruk av jernsalter og bruk av Isentress, da disse legemidlene kan redusere effekten av Isentress.

- rifampicin (legemiddel brukt til å behandle visse infeksjoner, som tuberkulose), fordi det kan redusere nivåene av Isentress. Legen din kan vurdere å øke Isentress-dosen hvis du tar rifampicin.

Inntak av Isentress sammen med mat og drikke

Se avsnitt 3.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- Isentress granulat til mikstur, suspensjon er ikke anbefalt under graviditet fordi det ikke er undersøkt hos gravide kvinner.
- Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.
- Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig**.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du tar noen form for medisin hvis du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke bruk maskiner, kjør eller sykle hvis du føler deg svimmel etter å ha tatt dette legemidlet.

Isentress 100 mg granulat til mikstur inneholder fruktose

Dette legemidlet inneholder opptil 0,5 mg fruktose i hver dosepose. Fruktose kan skade tennene.

Isentress 100 mg granulat til mikstur inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder opptil 1,5 mg sorbitol (E 420) i hver dosepose.

Isentress 100 mg granulat til mikstur inneholder sukrose

Dette legemidlet inneholder opptil 4,7 mg sukrose i hver dosepose. Sukrose kan skade tennene.

Hvis legen har fortalt deg at det er noen sukkerarter du ikke tåler, må du kontakte legen før du begynner å bruke dette legemidlet.

Isentress 100 mg granulat til mikstur inneholder natrium

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

3. Hvordan du bruker Isentress

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din, apoteket eller sykepleier har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker. Isentress skal brukes sammen med andre legemidler mot HIV.

- Se bruksanvisning i heftet for informasjon om hvordan Isentress skal tilberedes og gis. Ta vare på heftet og følg instruksjonene hver gang du tilbereder legemidlet. Ta med heftet til barnets legetime.
- Sørg for at legen, farmasøyten eller sykepleieren forklarer hvordan legemidlet skal blandes og doseres til barnet ditt.
- Granulatet må blandes med vann før bruk. Du må gi miksturen til barnet ditt i løpet av 30 minutter etter at det er blandet.
- Dosen vil endres over tid. Følg alltid legens instruksjoner. Legen vil fortelle deg dersom og når du skal stoppe å gi Isentress til barnet ditt.

Hvor mye skal gis

Legen til barnet ditt vil beregne riktig dose av granulatet til mikstur basert på barnets alder og vekt. Legen vil fortelle deg hvor mye av miksturen spedbarnet eller småbarnet må ta. Barnet ditt kan ta dette legemidlet med eller uten mat eller drikke.

Isentress er også tilgjengelig som 400 mg tabletter, 600 mg tabletter og tyggetabletter. Du må ikke bytte mellom granulat til mikstur, tyggetabletter, 600 mg tabletter eller 400 mg tabletter uten først å snakke med legen din, apoteket eller sykepleier.

Barn må komme til avtalte legebesøk fordi Isentress-dosen bør justeres når de blir eldre, vokser eller går opp i vekt. Det kan også være at legen vil forskrive 400 mg tabletter når de er i stand til å svelge en tablett.

Dersom du tar for mye av Isentress

Ikke ta mer Isentress enn det legen anbefaler. Kontakt legen hvis du tar mer enn du skal.

Dersom du har glemt å ta Isentress

- Dersom du glemmer å ta en dose, må du ta den så fort som mulig.
- Dersom det derimot snart er tid for neste dose, hopper du over den glemte dosen og fortsetter å følge tidsskjemaet som normalt.
- Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Isentress

Det er viktig at du tar Isentress nøyaktig slik legen har forskrevet. Ikke endre dosen eller slutt å ta dette legemidlet uten først å snakke med legen, apoteket eller sykepleieren. Ikke avslutt behandlingen fordi:

- Det er svært viktig å ta alle HIV-legemidlene dine slik legen har forklart og på riktig tid av dagen. Dette får legemidlene til å virke bedre. Det minsker også faren for at legemidlene dine vil slutte å virke mot HIV (også kalt «legemiddelresistens»).
- Når du har lite Isentress igjen, må du få mer av legen eller apoteket. Det er svært viktig å ikke være uten legemiddel, selv for en kort periode. Bare en kort pause fra medisineringsen kan føre til at mengden av virus i blodet øker. Dette kan bety at HIV-viruset kan utvikle resistens mot Isentress og bli vanskeligere å behandle.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger – disse er mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 brukere).

Oppsøk lege umiddelbart dersom du opplever noe av det følgende:

- herpesinfeksjoner, inkludert helvetesild
- blodmangel som for eksempel skyldes lavt jernnivå
- tegn og symptomer på infeksjon eller inflammasjon (betennelse)
- mental sykdom
- selvmordshensikt eller forsøk
- magebetennelse
- betennelse i leveren
- leversvikt
- allergisk utslett
- visse former for nyreproblemer
- inntak av mer legemiddel enn anbefalt

Oppsøk lege umiddelbart dersom du opplever noen av bivirkningene nevnt over.

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 brukere):

- nedsatt appetitt
- søvnproblemer, unormale drømmer, mareritt, unormal oppførsel, sterk tristhetsfølelse og følelse av å ikke være verd noe
- svimmelhet, hodepine
- følelse av å snurre rundt
- oppblåst mage, magesmerter, diaré, overflødig gass i mage eller tarm, kvalme, oppkast, fordøyelsesproblemer, raping
- visse typer av utslett på huden (oftere når brukt sammen med darunavir)
- tretthet, uvanlig tretthet eller svakhet, feber
- økte verdier på leverblodprøver, unormalt antall hvite blodlegemer, økte fettnivåer i blodet, økt mengde enzymer fra spyttkjertlene eller bukspyttkjertelen

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 brukere):

- infeksjon i hårrøttene, influensa, betennelser i huden som skyldes virus, oppkast eller diaré på grunn av infeksjon, infeksjon i øvre luftveier, byller i lymfeknutene
- vorter
- smerter i lymfeknuter, lavt antall hvite blodlegemer som motvirker infeksjon, hovne kjertler i hals, armhule og lyske
- allergisk reaksjon
- økt appetitt, diabetes, økt nivå av kolesterol og lipider (fett) i blodet, høyt blodsukkernivå, sterk tørste, alvorlig vekttap, høyt innhold av fettstoffer (som for eksempel kolesterol og triglyserider) i blodet, unormalt kroppsfett
- angst, forvirring, nedtrykthet, humørsvingninger, panikkanfall
- hukommelsestap, smerter i hånden som skyldes sammenklemming av nerver, oppmerksomhetsforstyrrelser, svimmelhet ved raske stillingsforandringer, unormal smak, økt søvnighet, mangel på energi, glemsomhet, migrene, følelsestap, nummenhet eller svakhet i armene og/eller bena, prikkende følelse, søvnighet, spenningshodepine, skjelvinger, dårlig søvnkvalitet
- synsforstyrrelser
- summing, piping, plystrelyd, ringing eller annen vedvarende lyd i ørene
- hjertebank, langsom hjerterytm, rask eller uregelmessig hjerterytm
- hetetokter, høyt blodtrykk
- skjærende, skurrende eller anstrengt stemme; neseblødning; tetthet i nesen
- smerter i øvre del av magen; ubehag i endetarmen; forstoppelse; munntørrhet; halsbrann; smerter ved svelging; betennelse i bukspyttkjertelen; sår i magen eller øvre del av tarmen; blødninger rundt endetarmen; ubehag i magen; inflammasjon (betennelse) i gummene; hoven, rød og sår tunge
- opphopning av fett i leveren
- kviser; unormalt hårtap eller tynnere hår; rødhet i huden; unormal fordeling av fett på kroppen som for eksempel tap av fett fra ben, armer og ansikt, og økt fett rundt magen; kraftig svetting; nattsvetting; fortykkelse og kløe i huden som skyldes gjentatt kløing; skader i huden; tørr hud
- leddsmerter, smertefull leddsykdom, ryggsmert, smerter i skjelett og muskler, muskelsvakhet og -ømhet, smerter i nakken, smerter i armer eller ben, senebetennelse, redusert mengde mineraler i knoklene
- nyresten, nattlig vannlating, nyrecyster
- erektil dysfunksjon (vansker med å få reisning), forstørrede bryster hos menn, menopausale symptomer (symptomer som ved overgangsalder)
- ubehag i brystet; frysninger; opphovnet ansikt; nervøs skjelving; dårlig allmenntilstand; hevelse i nakken; hovne hender, ankler eller føtter, smerter
- redusert antall hvite blodlegemer, redusert antall blodplater (en type celler som hjelper til å få blodet til å koagulere), blodprøver som viser redusert nyrefunksjon, høyt blodsukker, økt mengde muskelenzymer i blodet, sukker i urinen, blod i urinen, vektøkning, økt livvidde,

reduisert mengde protein (albumin) i blodet, lenger tid før blodet leverer seg

Ytterligere bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom

- hyperaktivitet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Isentress

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og doseposen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Granulat til mikstur skal gis til pasienten i løpet av 30 minutter etter at det er blandet.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. En Isentress dosepose skal ikke åpnes før man er klar til å tilberede dosen.

Se heftet «Bruksanvisning» for informasjon om hvordan legemiddelrestene som er igjen, skal kastes.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Isentress

Virkestoffet er raltegravir. Hver dosepose med granulat til mikstur til engangsbruk inneholder 100 mg raltegravir (som kalium).

Andre innholdstoffer er: hydroksypropylcellulose, sukralose, mannitol (E 421), monoammoniumglykyrrizin, sorbitol (E 420), fruktose, banansmak, sukrose, krysspovidon Type A, magnesiumstearat, etylcellulose 20 cP, ammoniumhydroksid, mediumkjedete triglyserider, oljesyre, hypromellose 2910/6cP, makrogol/PEG 400, mikrokrySTALLinsk cellulose og karmellosenatrium.

Hvordan Isentress ser ut og innholdet i pakningen

Granulat til mikstur med banansmak er et hvitt til offwhite pulver som kan inneholde gule eller beige til gulbrune partikler i doseposer til engangsbruk.

En pakningsstørrelse er tilgjengelig: 1 kartong med 60 doseposer, to 10 ml sprøyter, to 3 ml sprøyter, to 1 ml sprøyter, to blandebege, dette pakningsvedlegget og et hefte med instruksjoner for bruk. Hver dosepose til engangsbruk inneholder 100 mg raltegravir som skal blandes med 10 ml vann, og som gir en sluttkonsentrasjon på 10 mg per ml.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47

dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Тел.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Тlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Тел: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Тел.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Тел: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Тél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Тел: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Тел: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Тél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Тел.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Тел: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Тlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Тел: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Тел.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Тел: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Тел: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Тел: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.

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 www.felleskatalogen.no.

Bruksanvisning
Ta med dette heftet til barnets legetimer.

Isentress 100 mg granulat til mikstur
raltegravir

Bruksanvisning
for spedbarn

Forsikre deg om at du har lest og forstått denne bruksanvisningen.

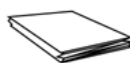
Før du starter

Anmerkning: Sørg for at legen din viser deg hvordan Isentress mikstur tilberedes og gis.

- Forsikre deg om at du forstår disse instruksjonene før du starter. Dersom du er usikker, kontakt legen din.
- Det er veldig viktig at du måler vannmengden og Isentress nøyaktig ved å bruke riktig sprøyte.
- Sjekk utløpsdatoen før du gir Isentress til barnet ditt. Utløpsdatoen er trykt på kartongen og på Isentress doseposer.
- Mengden av Isentress er avhengig av barnets alder og vekt, så det vil variere over tid. Legen din vil oppgi riktig dose etter hver kontroll, etter å ha veid barnet. Forsikre deg om å møte til avtalte legetimer slik at du får ny doseringsinformasjon, siden barnet vokser. I løpet av ditt barns første leveuke, må du gi Isentress en gang daglig. Etter det må du gi det to ganger daglig.
- Dette heftet forteller deg hvordan:
 - Isentress blandes til mikstur
 - riktig dose måles opp med en sprøyte
 - Isentress skal gis til barnet
 - rengjøre

Settet inneholder

- Ytterkartong
- Bruksanvisning (dette heftet)
- 2 blandebegere
- 60 doseposer med Isentress granulat
- 6 sprøyter



2 **blå** (10 ml) sprøyter



2 **grønne** (3 ml) sprøyter



2 hvite (1 ml) sprøyter

Settet inneholder et ekstra beger og sett med sprøyter i tilfelle man mister eller ødelegger det. Ikke bruk ødelagte begere eller sprøyter.

Trinn 1. Forberedelser

- Legg barnet på en trygg plass. Du trenger begge hender for å tilberede Isentress.
- Vask hendene med såpe og vann.
- Finn frem det du trenger for å lage 1 dose og sett det på en ren overflate:



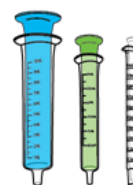
1 blandebeget
(Bruk bryteren på blandebeget, dytt for åpne lokket)



1 dosepose med Isentress granulat



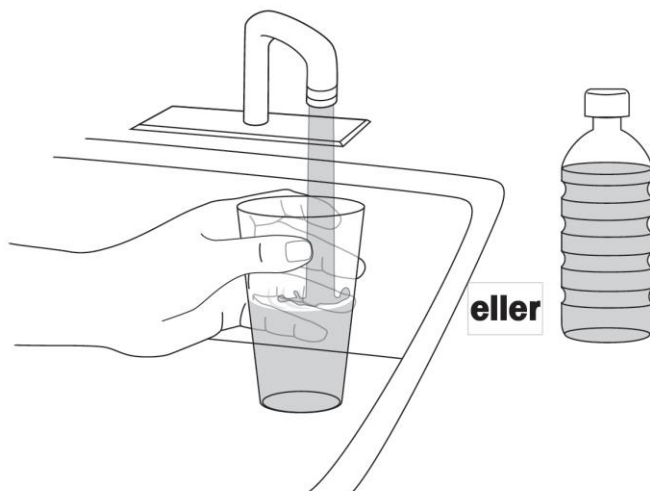
Et rent glass



3 sprøyter
(Ha en av hver størrelse klar, men du trenger kun 1 eller 2, avhengig av størrelsen på dosen)

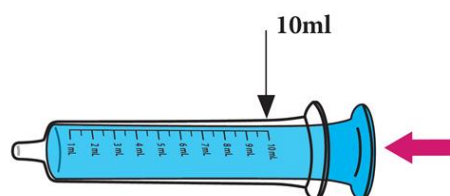
Trinn 2. Fyll et glass med vann

Fyll det rene glasset med romtemperert drikkevann fra kranen eller bruk flaskevann (uten kullsyre).

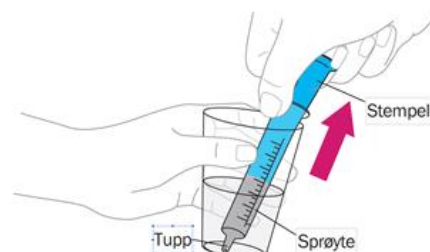


Trinn 3. Fyll den blå sprøyten med vann

Press stempelet på den blå sprøyten helt inn i sprøyten.

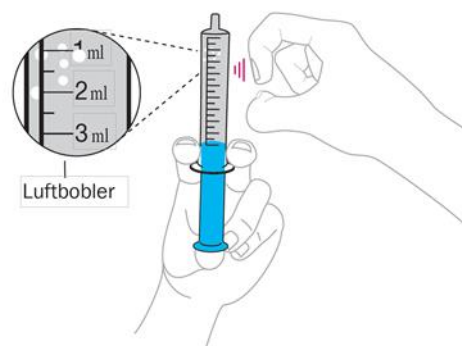


Sett sprøytetuppen ned glasset med vann. Trekk stempelet tilbake, stopp når du når 10 ml-streken.

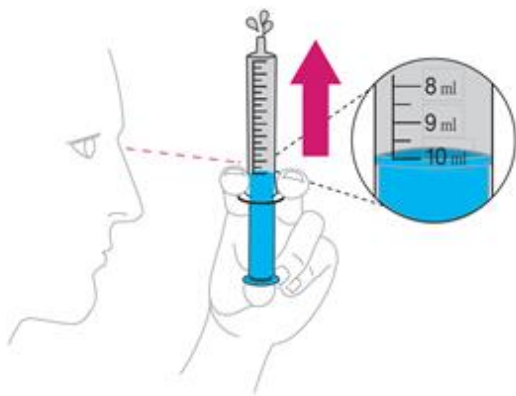


Trinn 4. Se etter luftbobler

Hold sprøyten med tuppen opp. Knips lett med fingeren på sprøyten for å flytte evt. luftbobler til tuppen av sprøyten.

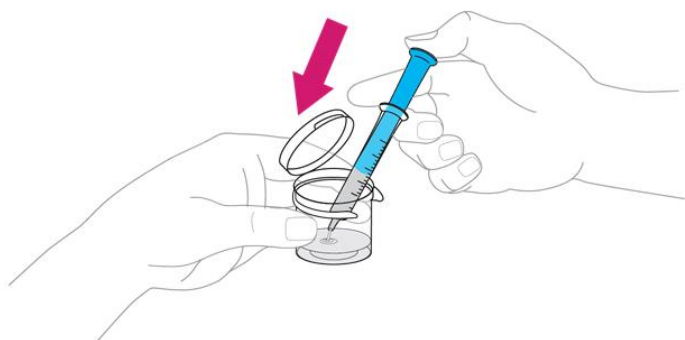


Trykk forsiktig stempelet opp slik at luften kommer ut.



Kontroller vannmengden i sprøyten igjen. Dersom den er mindre enn 10 ml, sett sprøytetuppen tilbake i glasset og dra tilbake stempelet til du når 10 ml-streken.

Trinn 5. Tilsett 10 ml vann i blandebeget



Trinn 6. Tilsett Isentress til beget

Anmerkning for tilsetning av Isentress:

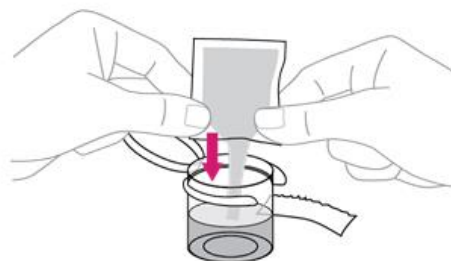
Forsikre deg om at du og barnet er klare! Etter tilsetning av Isentress, må det brukes innen 30 minutter.

Kast gjenværende Isentress etter at du har gitt dosen til barnet ditt.



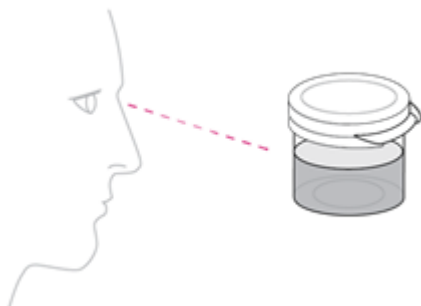
Riv eller kutt opp doseposen og tilsett alle granulene til vannet i blandebeget. Forsikre deg om at doseposen er helt tom.

Ta 1 dosepose med ISENTRESS og rist granulene til bunnen av doseposen.



Trinn 7. Bland Isentress og vann

Trykk lokket på blandebeholderen igjen.
Forsiktig snurr på blandebeholderen med sirkelbevegelser i 45 sekunder for å blande granulat og vann. Bruk en klokke for å ta tiden i 45 sekunder.
IKKE RIST blandingen.



Se etter for å forsikre deg om at granulene er blandet.
Dersom de ikke er blandet, snurr/bland litt til.
Miksturen skal være uklar.

Trinn 8. Sjekk doseringen din

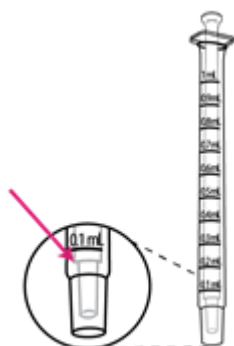
Bruk dosemengden i «ml» som legen har forskrevet.

Husk at dosen kan endres for hver gang du besøker legen, så sørg for at du har oppdatert informasjon.
Sørg for å gå til alle legetimer slik at barnet ditt får riktig dose!

Trinn 9. Bruk sprøyten du trenger

Bruk riktig sprøyte til ditt barns dose.

Hvit
(1 ml)
for 1 ml eller mindre



Grønn
(3 ml)
for 1,5 ml til 3 ml



Blå
(10 ml)
for 3,5 ml til 10 ml



Beveg denne delen av stempelet mot riktig merke på sprøyten

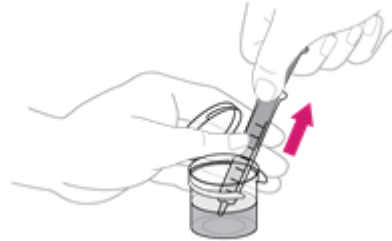
Deretter finn ml-merket på sprøytebeholderen som samsvarer ditt barns dose.

Trinn 10. Mål opp Isentress

Press stempelet helt inn i sprøytebeholderen.



Sett sprøytetuppen i begeret med tilberedet Isentress og dra tilbake stempelet.



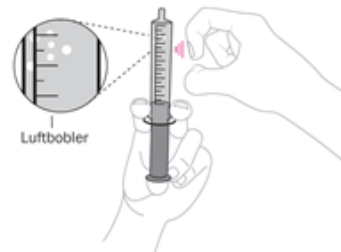
Stopp når du kommer til streken som samsvarer med ditt barns forskrevde dose.

VIKTIG:

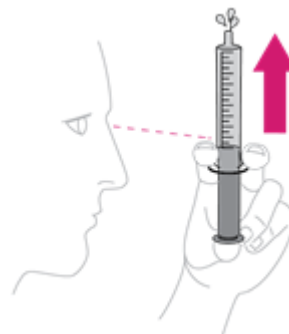
- Ditt barns dose kan være forskjellig fra det som er vist i denne figuren.
- Det vil vanligvis være noe tilberedet Isentress igjen i blandebeholderet.

Trinn 11. Se etter luftbobler

Hold sprøyten med tuppen opp. Knips lett med fingeren for å flytte evt. luftbobler til tuppen av sprøyten.



Trykk forsiktig stempelet opp slik at luften kommer ut.



Kontroller mengden Isentress i sprøyten igjen. Dersom den er mindre enn forskrevet dose, sett sprøytetuppen tilbake i begeret med tilberedet Isentress og dra stempelet tilbake til du får riktig dose.

Trinn 12. Gi Isentress til spedbarnet ditt

Plasser sprøytetuppen på innsiden av barnets munn slik at det kommer nær enten høyre eller venstre kinn.



Trykk forsiktig stempelet inn for å gi tilberedt Isentress. Dersom barnet ditt lager oppstyr, ta sprøytetuppen ut av munnen og forsøk igjen. Det er viktig at barnet ditt får hele den forskrevde dosen (litt igjen i sprøytetuppen er OK).

VIKTIG: Dersom barnet ditt ikke tar hele den forskrevde dosen eller spytter noe av den ut, kontakt legen din for finne ut hva du skal gjøre.

Trinn 13. Rengjøring

Kast gjenværende tilberedt Isentress som avfall.
Ikke kast det i vasken.

Dra stemplene ut av sprøytene du har brukt.

Håndvask sprøytene, stemplene og blandebeholderen med varmt vann og oppvasksåpe.
Ikke vask det i oppvaskmaskinen.

Skyll med vann og la det lufttørke.
Sett alt på et rent og tørt sted.



Hvordan oppbevarer jeg Isentress?

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Isentress dosepose må ikke åpnes før du er klar til å tilberede en dose.

Møt alltid opp til legetimene slik at du alltid vet hvor mye Isentress som skal gis.