

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ISENTRESS 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg raltegravir (som kalium).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje tablett innehåller 26,06 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rosa, oval tablett, märkt med ”227” på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ISENTRESS är indicerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av humant immunbristvirus (hiv-1)-infektion (se avsnitt 4.2, 4.4, 5.1 och 5.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av att behandla hiv-infektion.

Dosering

ISENTRESS ska användas i kombination med andra aktiva antiretrovirala läkemedel (ART) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Vuxna

Den rekommenderade dosen är 400 mg (en tablett) två gånger dagligen.

Pediatrisk population

Den rekommenderade dosen för pediatriska patienter som väger minst 25 kg är 400 mg (en tablett) två gånger dagligen. Om tablett inte kan sväljas bör tuggtabletter övervägas.

Ytterligare formuleringar och styrkor finns tillgängliga:

ISENTRESS finns även tillgänglig som tuggtablettformulering samt som formuleringen granulat till oral suspension. Se produktresuméer för tuggtablett och granulat till oral suspension för ytterligare doseringsinformation.

Säkerhet och effekt av raltegravir hos för tidigt födda (<37:e graviditetsveckan) och nyfödda med låg födelsevikt (<2 000 g) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga för denna population och inga dosrekommendationer kan göras.

Den maximala dosen av tuggtablett är 300 mg två gånger dagligen. Eftersom formuleringarna har olika farmakokinetiska profiler ska varken tuggtablett eller granulat till oral suspension ersättas med 400 mg tablett eller 600 mg tablett (se avsnitt 5.2). Tuggtablett och granulat till oral suspension har inte studerats hos hiv-infekterade ungdomar (12 till 18 år) eller vuxna.

ISENTRESS finns även tillgänglig för vuxna och pediatrika patienter (som väger minst 40 kg) som en 600 mg tablett vilken administreras som 1 200 mg en gång dagligen (två 600 mg tabletter) för behandlingsnaiva patienter eller patienter som är virologiskt suppresserade vid en initial behandling med ISENTRESS 400 mg två gånger dagligen. Tablett om 400 mg ska inte användas för att administrera behandling motsvarande 1 200 mg en gång dagligen. Se produktresumén för 600 mg tablett för ytterligare information avseende dosering.

Äldre

Det finns begränsad erfarenhet av användning av raltegravir hos äldre (se avsnitt 5.2). ISENTRESS bör därför användas med försiktighet hos denna population.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Säkerheten och effekten av raltegravir har inte fastställts hos patienter med allvarliga underliggande leversjukdomar. ISENTRESS bör därför användas med försiktighet hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Oral användning.

ISENTRESS 400 mg tabletter kan administreras med eller utan mat.

Tabletterna ska inte tuggas, krossas eller delas på grund av förväntade förändringar av den farmakokinetiska profilen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Patienten ska informeras om att aktuell antiretroviral behandling inte botar hiv och inte har visats förhindra överföring av hiv till andra personer genom blodkontakt.

Raltegravir har en relativt låg genetisk barriär mot resistens. Därför bör raltegravir, där så är möjligt, administreras tillsammans med två aktiva ART för att minimera risken för potentiell virologisk svikt och utveckling av resistens (se avsnitt 5.1).

För behandlingsnaiva patienter är kliniska studiedata gällande användning av raltegravir begränsade till användning i kombination med två nukleotida omvända transkriptashämmare (NRTI) (emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat).

Depression

Depression inklusive suicidal tankar och suicidal beteende har rapporterats, speciellt hos patienter med depression eller psykiatrisk sjukdom i anamnesen. Försiktighet bör iaktas hos patienter med depression eller psykiatrisk sjukdom i anamnesen.

Nedsatt leverfunktion

Säkerheten och effekten av raltegravir har inte fastställts hos patienter med allvarliga underliggande leversjukdomar. Raltegravir bör därför användas med försiktighet hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med en tidigare existerande leverdysfunktion, inkluderande kronisk hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad frekvens av abnormaliteter av leverfunktionen och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom, ska man hos sådana patienter överväga om behandlingen ska avbrytas eller avslutas.

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper ökad risk för svåra och potentiellt dödliga leverbiverkningar.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling. Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsbehandling kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättandet av antiretroviral kombinationsbehandling. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner samt pneumoni orsakat av *Pneumocystis jiroveci* (tidigare kallat *Pneumocystis carinii*). Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering, dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Antacida

Samtidig administrering av raltegravir med antacida innehållande aluminium och magnesium resulterade i en sänkning av plasmakoncentrationen av raltegravir. Samtidig administrering av raltegravir med antacida innehållande aluminium och/eller magnesium rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Rifampicin

Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av raltegravir med starka inducerare av uridindifosfat glukuronosyltransferas (UGT) 1A1 (t ex rifampicin). Rifampicin sänker plasmakoncentrationen av raltegravir. Påverkan på effekten av raltegravir är inte känd. Om samtidig administrering med rifampicin inte går att undvika, kan en fördubbling av dosen av raltegravir övervägas hos vuxna. Uppgifter saknas för vägledning för samtidig administrering av raltegravir med rifampicin hos patienter yngre än 18 år (se avsnitt 4.5).

Myopati och rabdomyolys

Myopati och rabdomyolys har rapporterats. Försiktighet ska iakttas hos patienter som tidigare haft myopati eller rabdomyolys eller som har predisponerande faktorer inklusive andra läkemedel som förknippas med dessa tillstånd (se avsnitt 4.8).

Svåra hud- och överkänslighetsreaktioner

Svåra, potentiellt livshotande och fatala fall av hudreaktioner har rapporterats hos patienter som tagit raltegravir, i de flesta fall tillsammans med andra läkemedel som associeras med dessa reaktioner. Dessa rapporter inkluderar fall av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Överkänslighetsreaktioner har också rapporterats som kännetecknas av hudutslag, allmänpåverkan och ibland organdysfunktion, inkluderande leverinsufficiens. Avbryt omedelbart behandlingen med raltegravir och andra misstänkta läkemedel om tecken eller symtom på svåra hud- eller överkänslighetsreaktioner utvecklas (inklusive, men inte begränsat till, svåra hudutslag eller hudutslag tillsammans med feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel- eller ledvärk, blåsor, sår i munnen, konjunktivit, ansiktsödem, hepatit, eosinofili, angioödem). Klinisk status inkluderande leveraminotransferaser ska övervakas och lämplig behandling sättas in. Fördröjd utsättning av raltegravir eller andra misstänkta läkemedel efter att svåra hudutslag utvecklats kan leda till en livshotande reaktion.

Utslag

Utslag förekom oftare hos behandlingserfarna patienter som fick behandlingar innehållande raltegravir och darunavir, jämfört med patienter som behandlades med raltegravir utan darunavir eller darunavir utan raltegravir (se avsnitt 4.8).

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-studier indikerar att raltegravir inte är ett substrat av cytokrom P450-enzymerna (CYP), inte hämmar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A, inte hämmar UDP-glukuronosyltransferaserna (UGT) 1A1 och 2B7, inte inducerar CYP3A4 och inte hämmar P-glykoproteinmedierad transport. Baserat på dessa uppgifter förväntas raltegravir inte påverka farmakokinetiken hos läkemedel som är substrat av dessa enzymer eller P-glykoprotein.

Baserat på *in vivo*- och *in vitro*-studier, elimineras raltegravir huvudsakligen genom metabolism via UGT1A1-medierad glukuronidering.

En betydande inter- och intra-personvariabilitet vad gäller farmakokinetiken har setts med raltegravir.

Effekten av raltegravir på farmakokinetiken hos andra läkemedel

I interaktionsstudier hade raltegravir ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken hos etravirin, maravirok, tenofoviridisoproxilfumarat, hormonella antikonceptionsmedel, metadon, midazolam eller boceprevir.

I vissa studier har samtidig administrering av raltegravir med darunavir resulterat i en liten minskning i plasmakoncentrationen av darunavir, mekanismen för denna effekt är inte känd. Effekten av raltegravir på plasmakoncentrationen av darunavir förefaller dock inte vara kliniskt betydelsefull.

Effekten av andra läkemedel på farmakokinetiken hos raltegravir

Då raltegravir i huvudsak metaboliseras via UGT1A1, bör försiktighet iakttagas vid samtidig administrering av raltegravir med potenta UGT1A1-inducerare (t ex rifampicin). Rifampicin sänker plasmakoncentrationen av raltegravir. Påverkan på effekten av raltegravir är inte känd. Om samtidig administrering med rifampicin inte går att undvika kan dock en fördubbling av dosen av raltegravir övervägas hos vuxna. Uppgifter saknas för vägledning för samtidig administrering av raltegravir med rifampicin hos patienter yngre än 18 år (se avsnitt 4.4). Påverkan av andra starka inducerare av läkemedelsmetaboliserande enzymer, såsom fenytoin och fenobarbital, på UGT1A1 är inte känd. Andra mindre potenta inducerare (t ex efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoider, johannesört eller pioglitazon) kan användas med den rekommenderade dosen av raltegravir.

Samtidig administrering av raltegravir med läkemedel som är kända för att vara potenta UGT1A1-hämmare (t ex atazanavir) kan öka plasmanivåerna av raltegravir. Även mindre potenta UGT1A1-hämmare (t ex indinavir, saquinavir) kan öka plasmanivåerna av raltegravir, dock i mindre omfattning jämfört med atazanavir. Vidare kan tenofoviridisoproxilfumarat öka plasmanivåerna av raltegravir, mekanismen för denna effekt är dock inte känd (se tabell 1). I de kliniska studierna använde en stor del av patienterna atazanavir och/eller tenofoviridisoproxilfumarat, vilka båda är läkemedel som resulterar i ökning av plasmanivåerna för raltegravir, i optimerad bakgrundsterapi. Den säkerhetsprofil som sågs hos patienter som använde atazanavir och/eller tenofoviridisoproxilfumarat var generellt likartad den som sågs hos patienter som inte använde dessa läkemedel. Dosjustering krävs därför inte.

Samtidig administrering av raltegravir med antacida som innehåller divalenta metallkationer kan genom katering minska absorptionen av raltegravir, vilket resulterar i en sänkning av plasmakoncentrationen av raltegravir. Intag av ett antacidum innehållande aluminium och magnesium inom sex timmar efter administrering av raltegravir sänkte signifikant plasmakoncentrationen av raltegravir. Därför rekommenderas inte samtidig administrering av raltegravir med antacida som innehåller aluminium och/eller magnesium. Samtidig administrering av raltegravir med ett antacidum innehållande kalciumkarbonat sänkte plasmakoncentrationen av raltegravir, denna interaktion anses dock inte vara kliniskt betydelsefull. Ingen dosjustering krävs därför när raltegravir administreras samtidigt med antacida innehållande kalciumkarbonat.

Samtidig administrering av raltegravir med andra läkemedel som ökar magsäckens pH (t ex omeprazol och famotidin) kan öka absorptions hastigheten av raltegravir och resultera i ökade plasmanivåer av raltegravir (se tabell 1). I fas III-studier var säkerhetsprofiler jämförbara för undergruppen av patienter som behandlades med protonpumpshämmare eller H₂-antagonister med de som inte använde dessa antacida. Ingen dosjustering krävs därför vid användning av protonpumpshämmare eller H₂-antagonister.

Samtliga interaktionsstudier har utförts hos vuxna.

Tabell 1
Farmakokinetiska interaktionsdata hos vuxna

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL		
<i>Proteashämmare (PI)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↑ 41% raltegravir C _{12h} ↑ 77% raltegravir C _{max} ↑ 24% (UGT1A1 hämning)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 24% raltegravir C _{12h} ↓ 55% raltegravir C _{max} ↓ 18% (UGT1A1 induktion)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir.
<i>Icke-nukleosida omvända transkriptashämmare (NNRTI)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg en gång dagligen)	raltegravir AUC ↓ 36% raltegravir C _{12h} ↓ 21% raltegravir C _{max} ↓ 36% (UGT1A1 induktion)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir.
etravirin (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C _{12h} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (UGT1A1 induktion) etravirin AUC ↑ 10% etravirin C _{12h} ↑ 17% etravirin C _{max} ↑ 4%	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller etravirin.
<i>Nukleosida/nukleotida omvända transkriptashämmare</i>		
tenofovirdisoproxilfumarat (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↑ 49% raltegravir C _{12h} ↑ 3% raltegravir C _{max} ↑ 64% (mekanismen för interaktionen är inte känd) tenofovir AUC ↓ 10% tenofovir C _{24h} ↓ 13% tenofovir C _{max} ↓ 23%	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller tenofovirdisoproxilfumarat.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
<i>CCR5-hämmare</i>		
maravirok (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C _{12h} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (mekanismen för interaktionen är inte känd) maravirok AUC ↓ 14% maravirok C _{12h} ↓ 10% maravirok C _{max} ↓ 21%	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller maravirok.
VIRUSHÄMMANDE LÄKEMEDEL MOT HCV		
<i>NS3/4A proteashämmare (PI)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg en gång dagligen)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C _{12h} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↑ 11% (mekanismen för interaktionen är inte känd)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller boceprevir.
ANTIMIKROBIELLA LÄKEMEDEL		
<i>Läkemedel mot mykobakterier</i>		
rifampicin (raltegravir 400 mg en gång dagligen)	raltegravir AUC ↓ 40% raltegravir C _{12h} ↓ 61% raltegravir C _{max} ↓ 38% (UGT1A1 induktion)	Rifampicin minskar plasmanivåerna av raltegravir. Då samtidig administrering av raltegravir med rifampicin inte går att undvika, kan en fördubbling av dosen av raltegravir övervägas (se avsnitt 4.4).
SEDERANDE LÄKEMEDEL		
midazolam (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	midazolam AUC ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller midazolam. Dessa resultat tyder på att raltegravir inte är en inducerare eller hämmare av CYP3A4. Raltegravir förväntas således inte påverka farmakokinetiken för läkemedel som är substrat av CYP3A4.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
ANTACIDA INNEHÅLLANDE METALLKATJON		
antacidum innehållande aluminium- och magnesiumhydroxid (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	<p>raltegravir AUC ↓ 49%</p> <p>raltegravir C_{12h} ↓ 63%</p> <p>raltegravir C_{max} ↓ 44%</p> <p><u>2 timmar före raltegravir</u></p> <p>raltegravir AUC ↓ 51%</p> <p>raltegravir C_{12h} ↓ 56%</p> <p>raltegravir C_{max} ↓ 51%</p> <p><u>2 timmar efter raltegravir</u></p> <p>raltegravir AUC ↓ 30%</p> <p>raltegravir C_{12h} ↓ 57%</p> <p>raltegravir C_{max} ↓ 24%</p> <p><u>6 timmar före raltegravir</u></p> <p>raltegravir AUC ↓ 13%</p> <p>raltegravir C_{12h} ↓ 50%</p> <p>raltegravir C_{max} ↓ 10%</p> <p><u>6 timmar efter raltegravir</u></p> <p>raltegravir AUC ↓ 11%</p> <p>raltegravir C_{12h} ↓ 49%</p> <p>raltegravir C_{max} ↓ 10%</p> <p>(kelering av metallkatjoner)</p>	Antacida innehållande aluminium och magnesium sänker plasmakoncentrationen av raltegravir. Samtidig administrering av raltegravir med antacida innehållande aluminium och/eller magnesium rekommenderas inte.
antacidum innehållande kalciumkarbonat (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	<p>raltegravir AUC ↓ 55%</p> <p>raltegravir C_{12h} ↓ 32%</p> <p>raltegravir C_{max} ↓ 52%</p> <p>(kelering av metallkatjoner)</p>	Ingen dosjustering krävs för raltegravir.
Övriga METALLKATJONER		
Järnsalter	<p>Förväntat:</p> <p>raltegravir AUC ↓</p> <p>(kelering av metallkatjoner)</p>	Samtidigt intag av järnsalter förväntas minska plasmakoncentrationen av raltegravir; intag av järnsalter minst två timmar från administrering av raltegravir kan begränsa denna effekt.
H2-BLOCKERARE OCH PROTONPUMPSHÄMMARE		
omeprazol (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	<p>raltegravir AUC ↑ 37%</p> <p>raltegravir C_{12h} ↑ 24%</p> <p>raltegravir C_{max} ↑ 51%</p> <p>(ökad löslighet)</p>	Ingen dosjustering krävs för raltegravir.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
famotidin (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C _{12h} ↑ 6% raltegravir C _{max} ↑ 60% (ökad löslighet)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir.
HORMONELLA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
etinylöstradiol norelgestromin (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	etinylöstradiol AUC ↓ 2% etinylöstradiol C _{max} ↑ 6% norelgestromin AUC ↑ 14% norelgestromin C _{max} ↑ 29%	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller hormonella antikonceptionsmedel (östrogen- och/eller progesteronbaserad).
OPIOIDER		
metadon (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller metadon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor som exponerats för raltegravir 400 mg två gånger dagligen under första trimestern (mer än 1 000 prospektiva graviditeter) tyder inte på någon missbildningstoxicitet. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). En måttlig mängd data från gravida kvinnor som exponerats för raltegravir 400 mg två gånger dagligen under andra och/eller tredje trimestern (mellan 300-1 000 prospektiva graviditeter) tyder inte på någon ökad risk för foster/neonatal toxicitet.

Raltegravir 400 mg två gånger dagligen kan användas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt.

Antiretroviralt graviditetsregister

Ett antiretroviralt graviditetsregister har upprättats i syfte att följa patienter och foster i samband med oavsiktligt intag av raltegravir. Läkare uppmanas att anmäla patienter till detta register.

Djurdata såväl som klinisk erfarenhet hos gravida kvinnor bör som regel tas i beaktande för att bestämma säkerheten för fostret i avgörandet om användning av antiretrovirala läkemedel för behandling av hiv-infektion hos gravida kvinnor och följaktligen för att minska risken för vertikal överföring av hiv till den nyfödda.

Amning

Raltegravir/metaboliter utsöndras i bröstmjolk i sådan mängd att det troligen påverkar det nyfödda barnet/spädbarnet. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att metaboliter från raltegravir utsöndras i mjölk (angående detaljer se 5.3).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

För att undvika överföring av hiv rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

Ingen effekt har setts på hanars och honors fertilitet hos råtta vid doser upp till 600 mg/kg/dag vilket resulterade i 3-faldig högre exponering än exponeringen vid den rekommenderade dosen till människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yrsel har rapporterats hos vissa patienter under behandlingar innehållande raltegravir. Yrsel kan påverka vissa patienters förmåga att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8.).

4.8 Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

I randomiserade kliniska studier administrerades raltegravir 400 mg två gånger dagligen i kombination med fasta eller optimerade bakgrundsbehandlingar till behandlingsnaiva (N=547) och behandlingserfarna (N=462) vuxna patienter i upp till 96 veckor. Ytterligare 531 behandlingsnaiva vuxna har fått raltegravir 1 200 mg en gång dagligen tillsammans med emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat i upp till 96 veckor. Se avsnitt 5.1.

De vanligast rapporterade biverkningarna under behandlingen var huvudvärk, illamående och buksmärta. De vanligast rapporterade allvarliga biverkningarna var immunrekonstitutionssyndrom och utslag. Andelen som avbröt behandling med raltegravir på grund av biverkningar var 5% eller mindre i kliniska studier.

Rabdomyolys har rapporterats som en mindre vanlig allvarlig biverkan efter godkännandet av läkemedlet och vid användning av raltegravir 400 mg två gånger dagligen.

Tabell över biverkningar

Biverkningar, som av prövarna bedömdes vara kausalt relaterade till raltegravir (ensamt eller i kombination med annan ART), liksom biverkningar som fastställts efter godkännandet av läkemedlet, visas nedan per systemorganklass. Frekvenserna definieras som vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar raltegravir (ensamt eller i kombination med annan ART)
Infektioner och infestationer	mindre vanliga	genital herpes, follikulit, magtarmkatarr, herpes simplex, herpes virus infektion, herpes zoster, influensa, lymfkörtelabscess, molluscum contagiosum, nasofaryngit, övre luftvägsinfektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	mindre vanliga	hudpapillom
Blodet och lymfsystemet	mindre vanliga	anemi, järnbristanemi, lymfkörtelsmärta, lymfadenopati, neutropeni, trombocytopeni
Immunsystemet	mindre vanliga	immunrekonstitutionssyndrom, överkänslighet för läkemedel, överkänslighet

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar raltegravir (ensamt eller i kombination med annan ART)
Metabolism och nutrition	vanliga mindre vanliga	minskad aptit kakexi, diabetes mellitus, dyslipidemi, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hyperlipidemi, polyfagi, ökad aptit, polydipsi, kropps fettsubbning
Psykiska störningar	vanliga mindre vanliga	onormala drömmar, insomni, mardrömmar, onormalt beteende, depression mentala störningar, suicidförsök, oro, förvirringstillstånd, nedstämdhet, djup depression, svårigheter att vidmakthålla sömnen, humörförändringar, panikattacker, sömnstörningar, suicidala tankar, suicidalt beteende (speciellt hos patienter med psykiatrisk sjukdom i anamnesen)
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga mindre vanliga	yrsel, huvudvärk, psykomotorisk hyperaktivitet minnesförlust, karpaltunnelsyndrom, kognitiva störningar, bristande uppmärksamhet, postural yrsel, dysgeusi, hypersomnia, hypoestesi, letargi, minnesproblem, migrän, perifer neuropati, parestesi, somnolens, spänningshuvudvärk, tremor, dålig sömnkvalitet
Ögon	mindre vanliga	synnedsättning
Öron och balansorgan	vanliga mindre vanliga	vertigo tinnitus
Hjärtat	mindre vanliga	palpitationer, sinusbradykardi, ventrikulära extrasystole
Blodkär	mindre vanliga	värmevallningar, hypertension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	mindre vanliga	dysfoni, epistaxis, nästäppa
Magtarmkanalen	vanliga mindre vanliga	buksvullnad, buksmärtor, diarré, flatulens, illamående, kräkningar, dyspepsi gastrit, obehag från buken, övre buksmärtor, bukömhet, anorektalt obehag, förstoppning, muntorrhet, epigastriska besvär, eroderande duodenit, rapningar, gastroesofagal refluxsjukdom, gingivit, glossit, sväljningssmärtor, akut pankreatit, peptiskt sår, rektala blödningar
Lever och gallvägar	mindre vanliga	hepatit, leversteatos, alkoholinducerad hepatit, leversvikt

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar raltegravir (ensamt eller i kombination med annan ART)
Hud och subkutan vävnad	vanliga mindre vanliga	utslag akne, alopeci, akneliknande dermatit, torr hud, erytem, avmagrat ansikte, hyperhidros, lipoatrofi, förvärvad lipodystrofi, lipohypertrofi, nattliga svettningar, prurigo, klåda, generell klåda, makulära utslag, makulopapulära utslag, kliande utslag, hudlesion, nässelutslag, xeroderma, Stevens-Johnsons syndrom, läkemedelsutlösta hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	mindre vanliga	artralgi, artrit, ryggsmärta, flanksmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi, nacksmärta, osteopeni, smärta i extremiteter, seninflammation, rabdomyolys
Njurar och urinvägar	mindre vanliga	njursvikt, nefrit, njursten, nokturi, njurcysta, njurfunktionsnedsättning, tubulo-interstitiell nefrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	mindre vanliga	erektil dysfunktion, gynekomasti, menopausala symtom
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	vanliga mindre vanliga	asteni, trötthet, feber obehag i bröstet, frossa, ansiktsödem, ökad fettvävnad, nervositet, obehagskänsla, submandibulär tumör, perifert ödem, smärta
Undersökningar	vanliga mindre vanliga	förhöjt alaninaminotransferas, atypiska lymfocyter, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjda blodtriglycerider, förhöjt lipas, förhöjd halt av pankreasamylas i blod minskat absolut neutrofilantal, förhöjt alkaliskt fosfatas, sänkt blodalbumin, förhöjt blodamylas, förhöjt blodbilirubin, förhöjt blodkolesterol, förhöjt blodkreatinin, förhöjt blodglukos, förhöjt ureakväve i blodet, förhöjt kreatinfosfokinas, förhöjt blodfasteglukos, närvaro av glukos i urinen, förhöjt HDL-kolesterol, förhöjt INR (international normalised ratio), förhöjt LDL-kolesterol, minskat antal blodplättar, förekomst av röda blodkroppar i urinen, ökat midjeomfång, viktuppgång, minskat antal vita blodkroppar
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	mindre vanliga	oavsiktlig överdosering

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förekomst av cancer rapporterades hos behandlingserfarna och behandlingsnaiva patienter som påbörjade behandling med raltegravir tillsammans med andra antiretrovirala läkemedel. Typerna och svårighetsgraderna av de specifika cancersjukdomarna var som man kan förvänta i en population med

svår immunbrist. Risken för uppkomst av cancer var i dessa studier likartad i de grupper som fick raltegravir och i de grupper som fick jämförelseläkemedel.

Onormala kreatinkinasvärden, grad 2-4, sågs hos patienter som behandlades med raltegravir. Myopati och rabdomyolys har rapporterats. Försiktighet ska iakttas hos patienter som tidigare haft myopati eller rabdomyolys eller som har predisponerande faktorer inklusive andra läkemedel som förknippas med dessa tillstånd (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, främst hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av dessa är okänd (se avsnitt 4.4).

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

För var och en av de följande kliniska biverkningarna, fanns det minst en allvarlig förekomst: genital herpes, anemi, immunrekonstitutionssyndrom, depression, mental störning, suicidförsök, gastrit, hepatit, njursvikt, oavsiktlig överdosering.

I kliniska studier med behandlingserfarna patienter var utslag, oavsett orsak, vanligare vid behandlingar som innehöll raltegravir och darunavir jämfört med behandlingar med raltegravir utan darunavir eller darunavir utan raltegravir. Utslag som av prövare bedömdes att vara läkemedelsrelaterade förekom i samma frekvens. Frekvensen av utslag justerat för exponering (samtliga orsaker) var 10,9, 4,2 respektive 3,8 per 100 patientår (PYR); och för läkemedelsrelaterade utslag 2,4, 1,1 respektive 2,3 per 100 PYR. Utslagen som observerades i kliniska studier var milda till måttliga i svårighetsgrad och resulterade inte i utsättande av behandling (se avsnitt 4.4).

Patienter med samtidig infektion av hepatit B och/eller hepatit C-virus

I kliniska studier med raltegravir i kombination med andra läkemedel mot hiv-1 hade 79 patienter samtidig infektion av hepatit B, 84 patienter samtidig infektion av hepatit C och 8 patienter samtidig infektion av hepatit B och C. Generellt sett var säkerhetsprofilen för raltegravir hos patienter med samtidig infektion av hepatit B- och/eller hepatit C-virus likartad den för patienter utan samtidig infektion av hepatit B- och/eller hepatit C-virus, även om frekvensen onormala ASAT- och ALAT-värden var något högre i undergruppen med samtidig infektion av hepatit B- och/eller hepatit C-virus.

Hos behandlingserfarna patienter sågs vid vecka 96 onormala laboratorievärden (grad 2 eller högre, som utgjorde en försämring av grad jämfört med utgångsvärdet för ASAT, ALAT eller totalt bilirubin) hos 29%, 34% respektive 13% av patienterna som behandlats med raltegravir och som hade samtidig infektion, jämfört med 11%, 10% respektive 9% av övriga patienter som behandlats med raltegravir. Hos behandlingsnaiva patienter sågs vid vecka 240 onormala laboratorievärden, grad 2 eller högre, som utgjorde en försämring av graden jämfört med utgångsvärdet för ASAT, ALAT eller totalt bilirubin hos 22%, 44% respektive 17% av patienterna som behandlats med raltegravir och som hade samtidig infektion, jämfört med 13%, 13% respektive 5% av övriga patienter som behandlats med raltegravir.

Pediatrik population

Barn och ungdomar mellan 2 till 18 år

I IMPAACT P1066 har raltegravir i kombination med andra antiretrovirala läkemedel studerats hos 126 antiretrovirala behandlingserfarna hiv-1-infekterade barn och ungdomar 2 till 18 år gamla (se avsnitt 5.1 och 5.2). Av de 126 patienterna fick 96 den rekommenderade dosen av raltegravir.

Hos dessa 96 barn och ungdomar var frekvens, typ och allvarlighetsgrad av läkemedelsrelaterade biverkningar fram till vecka 48 jämförbara med de som observerats hos vuxna.

En patient fick läkemedelsrelaterade kliniska biverkningar såsom psykomotorisk hyperaktivitet grad 3, onormalt beteende och insomni, en patient fick läkemedelsrelaterat allvarligt allergiskt utslag grad 2.

En patient fick läkemedelsrelaterade laboratorieavvikelser, ASAT grad 4 och ALAT grad 3, vilka betraktades som allvarliga.

Spädbarn och småbarn mellan 4 veckor till yngre än 2 år

I IMPAACT P1066 har raltegravir i kombination med andra antiretrovirala läkemedel även studerats hos 26 hiv-1-infekterade spädbarn och småbarn som var 4 veckor till yngre än 2 år (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Hos dessa 26 spädbarn och småbarn var frekvens, typ och allvarlighetsgrad av läkemedelsrelaterade biverkningar fram till vecka 48 jämförbara med de som observerats hos vuxna.

En patient fick allvarliga läkemedelsrelaterade allergiska utslag (grad 3) som resulterade i avbruten behandling.

Hiv-1 exponerade nyfödda barn

De spädbarn som inkluderades i IMPAACT P1110 (se avsnitt 5.2) var åtminstone 37 graviditetsveckor och vägde minst 2 kg. Sexton (16) nyfödda barn fick 2 doser av Isentress under de första 2 levnadsveckorna och 26 nyfödda barn fick daglig dosering under 6 veckor; samtliga följdes under 24 veckor. Det förekom inga läkemedelsrelaterade kliniska biverkningar, men tre läkemedelsrelaterade laboriemässiga biverkningar observerades (en övergående neutropeni av grad 4 hos en patient som fick zidovudin för att förhindra överföring från mamma till foster (PMTCT) och två förhöjningar av bilirubin (en grad 1 och en grad 2) vilka ansågs icke-allvarliga och inte krävde specifikt riktad terapi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Ingen specifik information finns tillgänglig beträffande behandling vid överdosering med raltegravir.

I händelse av överdosering är det rimligt att vidta understödande åtgärder, t ex att avlägsna icke-absorberat material från magtarmkanalen, inrätta klinisk övervakning (inklusive elektrokardiogram) samt initiera understödande behandling om så behövs. Det bör beaktas att raltegravir i klinisk användning tillhandahålls som kaliumsalt. I vilken utsträckning raltegravir kan dialyseras är inte känt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antivirala läkemedel för systemiskt bruk, integrashämmare, ATC-kod: J05AJ01.

Verkningsmekanism

Raltegravir är ett läkemedel som blockerar integras från att överföra virus-DNA och är aktivt mot humant immunbristvirus (hiv-1).

Raltegravir hämmar den katalytiska aktiviteten hos integras, ett hiv-kodat enzym som krävs för virusreplikering. Hämmning av integras förhindrar den kovalenta infogningen, eller integreringen, av

genomet i värdcellsgenomet. Hiv-genom som inte integreras kan inte styra produktionen av nya infektiösa viruspartiklar. När integreringen hämmas hindras därför virusinfektionen från att spridas.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Vid koncentrationerna 31 ± 20 nM resulterade raltegravir i 95% hämning (IC_{95}) av hiv-1-replikering (i förhållande till en obehandlad, virusinfekterad kultur) i humana T-lymfoidcellkulturer som infekterats med den cellinjeanpassade hiv-1-varianten H9IIIB. Vidare hämmade raltegravir viral replikering i kulturer med mitogenaktiverade, humana, perifera, mononukleära celler i blodet som infekterats med olika, i huvudsak kliniska isolat av hiv-1, inklusive isolat från 5 icke-B-subtyper och isolat som var resistenta mot hämmare av omvänt transkriptas samt proteashämmare. I en analys av singel—cykel-infektion, hämmade raltegravir infektion av 23 hiv-isolat vilka representerar 5 icke-B-subtyper och 5 cirkulerande rekombinanta former med IC_{50} värden från 5 till 12 nM.

Resistens

Flertalet isolat av virus från patienter som sviktade med raltegravir hade hög nivå av resistens mot raltegravir som uppkommit på grund av två eller flera mutationer i integras. Flertalet hade en specifik mutation på aminosyra 155 (N155 ändrades till H), aminosyra 148 (Q148 ändrades till H, K eller R), eller aminosyra 143 (Y143 ändrades till H, C eller R) tillsammans med en eller flera ytterligare integrasmutationer (t ex L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). De specifika mutationerna reducerade den virala mottagligheten för raltegravir och tillägg av andra mutationer resulterade i ytterligare reduktion av mottagligheten för raltegravir. Faktorer som minskade sannolikheten för utveckling av resistens inkluderade ett lägre utgångsvärde för virusmängden i blodet ("viral load") och användning av annan antiretroviral terapi. Mutationer som innebär resistens mot raltegravir innebär i allmänhet också resistens mot integrashämmaren elvitegravir. Mutationer vid aminosyra 143 innebär större resistens mot raltegravir än mot elvitegravir och E92Q-mutationen innebär större resistens mot elvitegravir än mot raltegravir. Virus som har en mutation vid aminosyra 148 tillsammans med en eller flera andra raltegravirresistensmutationer kan också ha kliniskt signifikant resistens mot dolutegravir.

Klinisk erfarenhet

Bevis för effekt av raltegravir baserades på analyser av 96-veckors data från två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier (BENCHMRK 1 och BENCHMRK 2, Protokoll 018 och 019) hos antiretroviralt behandlingserfarna hiv-1-infekterade vuxna patienter och analys av 240-veckors data från en randomiserad, dubbelblind, aktiv kontrollstudie (STARTMRK, Protokoll 021) hos antiretroviralt behandlingsnaiva hiv-1-infekterade vuxna patienter.

Effekt

Behandlingserfarna vuxna patienter

BENCHMRK 1 och BENCHMRK 2 (multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier) utvärderade säkerheten och den antiretrovirala aktiviteten hos raltegravir 400 mg två gånger dagligen mot placebo i kombination med optimerad bakgrundsterapi (OBT), för hiv-infekterade patienter, 16 år eller äldre, med dokumenterad resistens mot minst 1 läkemedel i var och en av 3 klasser (NRTI, NNRTI och PI) av antiretrovirala behandlingar. Före randomiseringen valdes OBT av prövaren med utgångspunkt från patientens tidigare behandlingshistorik liksom även på genotypisk och fenotypisk testning av viral resistens vid utgångsvärdet.

Demografiska data (kön, ålder och etniskt ursprung) och utgångskaraktäristika var jämförbara mellan grupperna som fick raltegravir 400 mg två gånger dagligen och placebo. Patienterna hade tidigare exponerats för i median, 12 antiretrovirala läkemedel under 10 år. I median användes 4 ART i OBT.

Resultat av analys vid vecka 48 och vecka 96

Bestående utfall (vecka 48 och 96) för patienter som behandlades med den rekommenderade dosen raltegravir 400 mg två gånger dagligen från studierna BENCHMRK 1 och BENCHMRK 2 sammantaget visas i tabell 2.

Tabell 2
Effektresultat vid vecka 48 och vecka 96

BENCHMRK 1 och 2 sammantaget	Vecka 48		Vecka 96	
	Raltegravir 400 mg två gånger dagligen + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg två gånger dagligen + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Procent hiv-RNA < 400 kopior/ml (95% KI)				
Alla patienter [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Utgångskaraktäristika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopior/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-cellantal ≤ 50 celler/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
och ≤ 200 celler/mm ³				
> 200 celler/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Sensitivitetspoäng (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 och över	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Procent Hiv-RNA < 50 kopior/ml (95% KI)				
Alla patienter [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Utgångskaraktäristika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopior/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-cellantal ≤ 50 celler/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 och	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)
Sensitivitetspoäng (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 och över	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Genomsnittlig förändring av CD4-cellantal (95% KI), celler/mm³				
Alla patienter [‡]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Utgångskaraktäristika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopior/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-cellantal ≤ 50 celler/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 och ≤ 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)
Sensitivitetspoäng (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 och över	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

BENCHMRK 1 och 2 sammantaget	Vecka 48		Vecka 96	
	Raltegravir 400 mg två gånger dagligen + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg två gånger dagligen + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Parameter				

[†] Avbruten behandling räknas som terapivikt: patienter som avbröt behandlingen i förtid tillskrivs terapivikt därefter. Antal (%) patienter med behandlingssvar och tillhörande 95% konfidensintervall (KI) rapporterades.

[‡] Vid analys justerad för prognostiska faktorer, extrapolerades brist på virologiskt svar för att bestämma andelen individer med <400 respektive <50 viruskopior/ml. För medelförändring av CD4-tal, extrapolerades baslinjevärdet hos dem som inte svarat virologiskt.

[§] Den genotypiska sensitivitetspoängen (GSS) definierades som de sammanlagda perorala ART i OBT för vilka en patients virala isolat uppvisade genotypisk sensitivitet, baserat på tester av genotypisk resistens. Användning av enfuvirtid i OBT hos enfuvirtidnaiva patienter räknades som ett aktivt läkemedel i OBT. På samma sätt räknades användning av darunavir i OBT hos darunavirnaiva patienter som ett aktivt läkemedel i OBT.

Virologiskt svar med värdet för hiv-RNA på <50 kopior/ml uppnåddes med raltegravir hos 61,7% av patienterna vid vecka 16, 62,1% vid vecka 48 (ITT, avbruten behandling = icke responder) och hos 57,0% vid vecka 96. En del patienter fick viral rebound-effekt mellan vecka 16 och vecka 96. Faktorer som förknippades med svikt inkluderar högt utgångsvärde för virusmängden i blodet ("viral load") och OBT som inte inkluderade minst ett potent aktivt läkemedel.

Övergång till raltegravir

Studierna SWITCHMRK 1 och 2 (protokoll 032 och 033) utvärderade hiv-infekterade patienter som fick suppressiv behandling (hiv-RNA vid screening <50 kopior/ml; stabil behandling >3 månader) med lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 tabletter två gånger dagligen plus minst 2 nukleosida omvända transkriptashämmare, samt randomiserade dem 1:1 till fortsatt lopinavir (+) ritonavir 2 tabletter två gånger dagligen (n=174 respektive n=178) eller ersatte lopinavir (+) ritonavir med raltegravir 400 mg två gånger dagligen (n=174 respektive n=176). Patienter som tidigare drabbats av virologisk svikt uteslöts inte och antalet tidigare antiretrovirala behandlingar begränsades inte.

Dessa studier avslutades efter den första effektanalysen vid vecka 24 då non-inferiority inte kunde påvisas för raltegravir jämfört med lopinavir (+) ritonavir. I båda studierna upprätthölls vid vecka 24 suppression av hiv-RNA till mindre än 50 kopior/ml hos 84,4% av raltegravir-gruppen jämfört med 90,6% av lopinavir (+) ritonavir-gruppen (Avbruten behandling = Terapivikt). Se avsnitt 4.4 vad gäller behov av administrering av raltegravir tillsammans med två andra aktiva läkemedel.

Behandlingsnaiva vuxna patienter

STARTMRK (multicenter, randomiserad, dubbelblind, aktiv kontrollstudie) utvärderade säkerheten och antiretroviral aktivitet hos raltegravir 400 mg två gånger dagligen jämfört med efavirenz 600 mg vid sänggåendet, i kombination med emtricitabin (+) tenofoviridisoproxilfumarat, hos behandlingsnaiva hiv-infekterade patienter med hiv-RNA >5000 kopior/ml. Vid randomisering stratifierades patienterna med screening avseende hiv-RNA-nivå (≤50 000 kopior/ml; respektive >50 000 kopior/ml) samt hepatit B eller C-status (positiv eller negativ).

Demografiska data (kön, ålder och ursprung) och utgångskaraktistika var jämförbara hos gruppen som fick raltegravir 400 mg två gånger dagligen och gruppen som fick efavirenz 600 mg vid sänggåendet.

Resultat av analys vid vecka 48 och vecka 240

När det gäller det primära effektmåttet var andelen patienter som uppnått hiv RNA <50 kopior/ml vid vecka 48, 241/280 (86,1%) hos gruppen som behandlades med raltegravir och 230/281 (81,9%) hos gruppen som behandlades med efavirenz. Behandlingsskillnaden (raltegravir - efavirenz) var 4,2% med tillhörande 95% KI (-1,9, 10,3) vilket fastställde att raltegravir inte är sämre än efavirenz (p-värde för non-inferiority <0,001). Vid vecka 240 var behandlingsskillnaden (raltegravir - efavirenz) 9,5% med tillhörande 95% KI (1,7, 17,3). Resultat från STARTMRK vecka 48 och 240 för patienter som behandlades med den rekommenderade dosen raltegravir 400 mg två gånger dagligen visas i tabell 3.

Tabell 3
Effektresultat vid vecka 48 och vecka 240

Studie STARTMRK	Vecka 48		Vecka 240	
	Raltegravir 400 mg två gånger dagligen (N = 281)	Efavirenz 600 mg vid sänggåendet (N = 282)	Raltegravir 400 mg två gångar dagligen (N = 281)	Efavirenz 600 mg vid sänggåendet (N = 282)
Procent hiv-RNA				
< 50 kopior/ml (95% KI)				
Alla patienter [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Utgångskaraktistika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kopior/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-cellantal	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
≤ 50 celler/mm ³				
> 50 och	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 celler/mm ³				
> 200 celler/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Viral Subtyp Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Icke-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Genomsnittlig förändring av				
CD4-cellantal (95% KI),				
celler/mm³				
Alla patienter [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Utgångskaraktistika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 kopior/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-cellantal	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
≤ 50 celler/mm ³				
> 50 och	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
≤ 200 celler/mm ³				
> 200 celler/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Viral Subtyp Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Icke-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Avbruten behandling räknas som terapivikt: patienter som avbröt behandlingen i förtid tillskrivs terapivikt därefter. Andelen (%) patienter med behandlingssvar och tillhörande 95% konfidensintervall (KI) rapporteras.

[‡] Vid analys justerad för prognostiska faktorer, extrapolerades brist på virologiskt svar för att bestämma andelen individer med <50 respektive 400 viruskopior/ml. För medelförändring av CD4-tal, extrapolerades baslinjevärdet hos dem som inte svarat virologiskt.

Anmärkning: Analysen baseras på alla tillgängliga data.
Raltegravir och efavirenz administrerades med emtricitabin (+) tenofovirdisoproxilfumarat.

Pediatrik population

Barn och ungdomar mellan 2 till 18 år

IMPAACT P1066 är en fas I/II öppen behandling, multicenterstudie för att utvärdera den farmakokinetiska profilen, säkerhet, tolerabilitet och effekt av raltegravir hos hiv-infekterade barn. Studien inkluderade 126 behandlingserfarna barn och ungdomar i åldern 2 till 18 år. Patienterna stratifierades efter ålder, ungdomar inkluderades först och därefter successivt yngre barn. Patienterna behandlades med antingen 400 mg tablettformuleringen (6 till 18 års ålder) eller tuggtablettformuleringen (2 till yngre än 12 år). Raltegravir administrerades med en optimerad bakgrundsbehandling. Det initiala dosfinnarstadiet inkluderade en utförlig farmakokinetisk utvärdering. Val av dos baserades på att få liknande exponering av raltegravir i plasma och dalvärdeskoncentration som observerats hos vuxna samt acceptabel kortsiktig säkerhet. Efter dosbestämning, inkluderades ytterligare patienter för utvärdering av långsiktig säkerhet, tolerabilitet och effekt. Av de 126 patienterna fick 96 den rekommenderade dosen av raltegravir (se avsnitt 4.2).

Tabell 4

Utgångskaraktäristika och effektresultat vid vecka 24 och 48 från IMPAACT P1066 (2 till 18 års ålder)

Parameter	Final dospopulation	
	N = 96	
Demografiska data		
Ålder (år), median [intervall]	13 [2-18]	
Manligt kön	49%	
Etniskt ursprung		
Kaukasisk	34%	
Svart	59%	
Utgångskaraktäristika		
Plasma hiv-1 RNA (log ₁₀ kopior/ml), medel [intervall]	4,3 [2,7-6]	
CD4-cellantal (celler/mm ³), median [intervall]	481 [0-2 361]	
CD4-procent, median [intervall]	23,3% [0-44]	
Hiv-1 RNA > 100 000 kopior/ml	8%	
CDC hiv-kategori B eller C	59%	
Tidigare ART-användning per klass		
NNRTI	78%	
PI	83%	
	Vecka 24	Vecka 48
Respons		
Uppnått ≥ 1 log ₁₀ hiv-RNA minskning från ursprungsvärde eller < 400 kopior/ml	72%	79%
Uppnått hiv-RNA < 50 kopior/ml	54%	57%
Medelökning av CD4-cellantal (%) från utgångsvärdet	119 celler/mm ³ (3,8%)	156 celler/mm ³ (4,6%)

Spädbarn och småbarn mellan 4 veckor till yngre än 2 år

IMPAACT P1066 inkluderade även hiv-infekterade spädbarn och småbarn som var 4 veckor till yngre än 2 år, som hade fått tidigare antiretroviral behandling antingen som profylax för att förhindra överföring från mamma till barn (PMTCT) och/eller antiretroviral kombinationsterapi för behandling av hiv-infektion. Raltegravir administrerades som formuleringen granulat till oral suspension, utan hänsyn till mat, i kombination med en optimerad bakgrundsterapi som inkluderade lopinavir plus ritonavir hos två tredjedelar av patienterna.

Tabell 5

Utgångskaraktäristika och effektresultat vid vecka 24 och 48 från IMPAACT P1066 (4 veckor till yngre än 2 år)

Parameter	N = 26	
Demografiska data		
Ålder (veckor), median [intervall]	28 [4-100]	
Manligt kön	65%	
Etniskt ursprung		
Kaukasisk	8%	
Svart	85%	
Utgångskaraktäristika		
Plasma hiv-1 RNA (log ₁₀ kopior/ml), medel [intervall]	5,7 [3,1-7]	
CD4-cellantal (celler/mm ³), median [intervall]	1 400 [131-3 648]	
CD4-procent, median [intervall]	18,6% [3,3-39,3]	
Hiv-1 RNA > 100 000 kopior/ml	69%	
CDC hiv-kategori B eller C	23%	
Tidigare ART-användning per klass		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
Respons		
	Vecka 24	Vecka 48
Uppnått ≥ 1 log ₁₀ hiv-RNA minskning från ursprungsvärde eller < 400 kopior/ml	91%	85%
Uppnått hiv-RNA < 50 kopior/ml	43%	53%
Medelökning av CD4-cellantal (%) från utgångsvärdet	500 celler/mm ³ (7,5%)	492 celler/mm ³ (7,8%)
Virologisk svikt		
	Vecka 24	Vecka 48
Icke-respons	0	0
Återfall	0	4
Antal med tillgänglig genotyp*	0	2

*En patient hade en mutation vid position 155.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos friska försökspersoner som erhållit orala engångsdoser av raltegravir i fastande tillstånd har man visat att raltegravir absorberas snabbt med ett t_{max} på omkring 3 timmar efter dosering. AUC och C_{max} för raltegravir ökar proportionellt mot dosen inom dosintervallet 100–1600 mg. C_{12 h} för raltegravir ökar proportionellt mot dosen inom dosintervallet 100–800 mg och ökar något mindre än proportionellt mot dosen inom dosintervallet 100–1600 mg. Dosproportionalitet hos patienter har inte fastställts.

Med en dosering två gånger dagligen uppnås farmakokinetiskt steady-state snabbt, inom ungefär de första 2 dagarna av doseringen. Det sker ingen eller en liten ackumulering av AUC och C_{max}, men tecken finns på lätt ackumulering av C_{12 h}. Den absoluta biotillgängligheten för raltegravir har inte fastställts.

Raltegravir kan administreras med eller utan mat. Raltegravir administrerades utan hänsyn till mat i de pivotala säkerhets- och effektstudierna av hiv-positiva patienter. Administrering av multipla doser av raltegravir efter en måltid med måttlig fetthalt påverkade inte AUC för raltegravir i en kliniskt betydelsefull grad, ökningen var 13% jämfört med på fastande mage. Raltegravir C_{12 h} var 66% högre och C_{max} var 5% högre efter en måltid med måttlig fetthalt jämfört med på fastande mage.

Administrering av raltegravir efter en måltid med hög fetthalt ökade AUC och C_{max} ungefär 2-faldigt och C_{12 h} 4,1-faldigt. Administrering av raltegravir efter en måltid med låg fetthalt minskade AUC och

C_{\max} med 46% respektive 52%. C_{12h} var i huvudsak oförändrat. Mat verkar öka den farmakokinetiska variabiliteten jämfört med fastande tillstånd.

Generellt sågs en betydande inter- och intra-personvariabilitet vad gäller farmakokinetiken för raltegravir. För C_{12h} som sågs i BENCHMRK 1 och 2, var variationskoefficienten (CV) för inter-personvariabiliteten = 212% och för intra-personvariabiliteten = 122%. Källor till variabilitet kan inkludera skillnader vad gäller samtidig administrering med mat och samtidig behandling med andra läkemedel.

Distribution

Raltegravir är bundet till humant plasmaprotein till cirka 83% inom koncentrationsintervallet 2-10 μM .

Raltegravir passerade med lätthet moderkakan hos råttor, men penetrerade inte hjärnan i någon märkbar utsträckning.

I två studier med hiv-1-infekterade patienter som behandlats med raltegravir 400 mg två gånger dagligen, kunde raltegravir lätt detekteras i cerebrospinalvätskan. I den första studien (n=18), var koncentrationen i cerebrospinalvätskan i median 5,8% (intervall 1 till 53,5%) av den motsvarande plasmakoncentrationen. I den andra studien (n=16) var koncentrationen i cerebrospinalvätskan i median 3% (intervall 1 till 61%) av den motsvarande plasmakoncentrationen. Dessa andelar i median är cirka 3 till 6 gånger lägre än den fria fraktionen raltegravir i plasma.

Metabolism och utsöndring

Den skenbara terminala halveringstiden för raltegravir är ungefär 9 timmar, med en kortare α fas halveringstid (~ 1 timme), vilken står för stora delar av AUC. Efter administrering av en peroral dos radiomärkt raltegravir utsöndrades cirka 51% och 32% av dosen i faeces respektive urinen. I faeces förekom enbart raltegravir, varav merparten troligen härrör från hydrolys av raltegravirglukuronid som utsöndrats i gallan enligt observationer i prekliniska djurmodeller. Två komponenter, raltegravir och raltegravirglukuronid, sågs i urinen, och svarade för cirka 9% respektive 23% av dosen. Den huvudsakliga cirkulerande beståndsdelan var raltegravir som svarade för cirka 70% av den totala radioaktiviteten. Den återstående radioaktiviteten i plasma härrörde från raltegravirglukuronid. Studier som använder isoformselektiva kemiska hämmare och cDNA-uttryckta UDP-glukuronosyltransferaserna (UGT) visar att UGT1A1 är det huvudsakliga enzymet som svarar för bildandet av raltegravirglukuronid. Följaktligen indikerar data att den huvudsakliga mekanismen för clearance av raltegravir hos människor är UGT1A1-medierad glukuronidering.

UGT1A1-polymorfism

I en jämförelse av 30 försökspersoner med *28/*28-genotyp och 27 försökspersoner med vildtyps-genotyp, uppgick det geometriska medelvärdet av kvoten (90% CI) för AUC till 1,41 (0,96, 2,09) och det geometriska medelvärdet av kvoten för C_{12h} till 1,91 (1,43, 2,55). Dosjustering anses inte nödvändigt hos personer med reducerad UGT1A1 aktivitet på grund av genetisk polymorfism.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Baserat på en studie avseende formuleringsjämförelse hos friska frivilliga vuxna, har tuggtabletten och granulatet till oral suspension en högre oral biotillgänglighet jämfört med 400 mg tabletten. I denna studie medförde administrering av tuggtabletten tillsammans med en måltid med hög fetthalt till i genomsnitt 6% minskning av AUC, 62% minskning av C_{\max} och 188% ökning av C_{12h} jämfört med administrering i fastande tillstånd. Administrering av tuggtabletten med en måltid med hög fetthalt påverkar inte farmakokinetiken för raltegravir i någon klinisk meningsfull grad och tuggtabletten kan administreras utan hänsyn till mat. Effekten av mat på granulat till oral suspension studerades inte.

Tabell 6 visar farmakokinetiska parametrar för 400 mg tablett, tuggtablett och granulaten till oral suspension uppdelat efter kroppsvikt.

Tabell 6
Farmakokinetiska parametrar för raltegravir IMPAACT P1066 enligt dosadministrering i avsnitt 4.2 (nyfödda barn exkluderade)

Kroppsvikt	Formulering	Dos	N*	Geometriskt medel (%CV†) AUC _{0-12hr} (µM*h)	Geometriskt medel (%CV†) C _{12hr} (nM)
≥25 kg	Filmdragerad tablett	400 mg två gånger dagligen	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Tuggtablett	Viktbaserad dosering, se doseringstabeller för tuggtablett	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 till mindre än 25 kg	Tuggtablett	Viktbaserad dosering, se doseringstabeller för tuggtablett	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 till mindre än 20 kg	Oral suspension	Viktbaserad dosering, se doseringstabell för granulat till oral suspension	19	24,5 (43%)	113 (69%)

*Antal patienter med utförliga farmakokinetiska (PK) resultat vid den finala rekommenderade dosen.
†Geometrisk variationskoefficient.

Äldre

Det fanns ingen kliniskt betydelsefull ålderseffekt på farmakokinetiken för raltegravir hos friska personer eller patienter med hiv-1-infektion i den studerade åldersgruppen (19 till 84 år, med ett fåtal individer över 65 år).

Kön, etniskt ursprung och BMI

Inga kliniskt viktiga farmakokinetiska skillnader sågs på grund av kön, etniskt ursprung eller kroppsmasseindex (BMI) hos vuxna.

Nedsatt njurfunktion

Renalt clearance för det oförändrade läkemedlet är en mindre betydelsefull elimineringsväg. Hos vuxna sågs inga kliniskt viktiga farmakokinetiska skillnader mellan patienter med svår njursvikt och friska försökspersoner (se avsnitt 4.2). Eftersom det inte är känt till vilken grad raltegravir är dialyserbart, bör dosering före dialys undvikas.

Nedsatt leverfunktion

Raltegravir elimineras huvudsakligen via glukuronidering i levern. Hos vuxna sågs inga kliniskt viktiga farmakokinetiska skillnader mellan patienter med måttlig leversvikt och friska försökspersoner. Effekten av svår leversvikt på farmakokinetiken hos raltegravir har inte studerats (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska toxikologistudier, inkluderande gängse studier avseende allmäntoxicitet, upprepad dosering avseende toxicitet, genotoxicitet, utvecklingstoxicitet och juvenil toxicitet, har utförts med raltegravir på möss, råttor, hundar och kaniner. Effekter vid exponeringsnivåer betydligt högre än vid kliniska exponeringsnivåer visar inga särskilda risker för människa.

Mutagenicitet

Inga tecken på mutagenicitet eller genotoxicitet sågs i *in vitro* mikrobiella mutagenes (Ames)-tester, *in vitro*-tester av DNA-skador med alkalisk eluering eller i *in vitro*- och *in vivo*-studier av kromosomavvikelser.

Karcinogenicitet

En karcinogenicitetsstudie med raltegravir hos möss visade ingen karcinogen potential. Vid de högsta dosnivåerna, 400 mg/kg/dygn hos honor och 250 mg/kg/dygn hos handjur, var den systemiska exponeringen jämförbar med den vid en terapeutisk dos om 400 mg två gånger dagligen. Hos råttor sågs tumörer (skivepitelkarcinom) i nos/nasofarynx vid 300 och 600 mg/kg/dygn hos honråttor och vid 300 mg/kg/dygn hos hanråttor. Denna neoplasi kan bero på lokal deposition och/eller aspiration av läkemedel i nosens/nasofarynx slemhinna under oral tillförsel via sond med kronisk irritation och inflammation som följd; fyndet är troligtvis av begränsad betydelse för den avsedda kliniska användningen. Vid dosnivåer där ingen negativ effekt sågs (NOAEL), var den systemiska exponeringen jämförbar med den vid en terapeutisk dos om 400 mg två gånger dagligen. Gängse genotoxicitetsstudier för bedömning av mutagenicitet och klastogenicitet var negativa.

Utvecklingstoxicitet

Raltegravir var inte teratogent i studier avseende utvecklingstoxicitet på råttor och kaniner. En lätt ökning av incidensen av övertaliga revben, en variant i den normala utvecklingsprocessen, sågs hos råttfoster vars mödrar hade exponerats för raltegravir vid cirka 4,4 gånger human exponering vid den rekommenderade dosen för människa (RHD) baserat på AUC_{0-24 h}. Inga utvecklingseffekter sågs vid 3,4 gånger human exponering vid RHD. Likartade effekter sågs inte hos kaniner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

- Mikrokristallin cellulosa
- Laktosmonohydrat
- Vattenfri dibasisk kalciumfosfat
- Hypromellos 2208
- Poloxamer 407
- Natriumstearylfumarat
- Magnesiumstearat

Filmdragering

- Polyvinylalkohol
- Titandioxid
- Polyetylen glykol 3350
- Talk
- Röd järnoxid
- Svart järnoxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Förvara burken med torkmedlet väl tillsluten. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnsäker polypropenförslutning, induktionsförsegling och torkmedel av kiselgel.

Två förpackningsstorlekar finns tillgängliga: 1 burk med 60 tabletter och ett multipack innehållande 180 tabletter (3 burkar med 60 tabletter vardera).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/436/001
EU/1/07/436/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 20 december 2007
Datum för den senaste förnyelsen: 14 maj 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ISENTRESS 600 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg raltegravir (som kalium).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje 600 tablett innehåller 5,72 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Gul, oval med dimensionerna 19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm, märkt med MSD företagslogotyp och ”242” på ena sidan och utan märkning på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ISENTRESS 600 mg filmdragerade tabletter är indicerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av humant immunbristvirus (hiv-1)-infektion hos vuxna och pediatrika patienter som väger minst 40 kg (se avsnitt 4.2, 4.4, 5.1 och 5.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av att behandla hiv-infektion.

Dosering

ISENTRESS ska användas i kombination med andra aktiva antiretrovirala läkemedel (ART) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Vuxna och pediatrik population

För vuxna och pediatrika patienter (som väger minst 40 kg) är den rekommenderade dosen 1 200 mg (två 600 mg tabletter) en gång dagligen för behandlingsnaiva patienter eller patienter som är virologiskt suppresserade efter en initial behandling med ISENTRESS 400 mg två gånger dagligen.

Ytterligare formuleringar och styrkor finns tillgängliga:

ISENTRESS finns även tillgänglig som 400 mg tablett för användning två gånger dagligen hos hiv-infekterade vuxna eller barn och ungdomar som väger minst 25 kg. Tablett om 400 mg ska inte användas för att administrera 1 200 mg en gång dagligen (se produktresumén för 400 mg).

ISENTRESS finns även tillgänglig som tuggtablettformulering samt som formuleringen granulat till oral suspension. Se produktresuméer för tuggtabletten och granulaten till oral suspension för ytterligare doseringsinformation.

Säkerhet och effekt av raltegravir hos för tidigt födda (<37:e graviditetsveckan) och nyfödda med låg födelsevikt (<2 000 g) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga för denna population och inga dosrekommendationer kan göras.

Den maximala dosen av tuggtabletten är 300 mg två gånger dagligen. Eftersom formuleringarna har olika farmakokinetiska profiler ska varken tuggtabletten eller granulaten till oral suspension ersättas med 400 mg tabletten eller 600 mg tabletten (se avsnitt 5.2). Tuggtabletten och granulaten till oral suspension har inte studerats hos hiv-infekterade ungdomar (12 till 18 år) eller vuxna.

Äldre

Det finns begränsad erfarenhet av användning av raltegravir hos äldre (se avsnitt 5.2). ISENTRESS bör därför användas med försiktighet hos denna population.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Säkerheten och effekten av raltegravir har inte fastställts hos patienter med allvarliga underliggande leversjukdomar. Raltegravir bör därför användas med försiktighet hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

ISENTRESS 600 mg tablettformulering ska inte användas till barn som väger mindre än 40 kg.

Administreringssätt

Oral användning.

ISENTRESS 600 mg tabletter kan administreras med eller utan mat som en dosering om 1 200 mg en gång dagligen. Tabletterna ska inte tuggas, krossas eller delas på grund av förväntade förändringar av den farmakokinetiska profilen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Patienten ska informeras om att aktuell antiretroviral behandling inte botar hiv och inte har visats förhindra överföring av hiv till andra personer genom blodkontakt.

Raltegravir har en relativt låg genetisk barriär mot resistens. Därför bör raltegravir, där så är möjligt, administreras tillsammans med två aktiva ART för att minimera risken för potentiell virologisk svikt och utveckling av resistens (se avsnitt 5.1).

För behandlingsnaiva patienter är kliniska studiedata gällande användning av raltegravir begränsade till användning i kombination med två nukleotida omvända transkriptashämmare (NRTI) (emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat).

Depression

Depression inklusive suicidala tankar och suicidalt beteende har rapporterats, speciellt hos patienter med depression eller psykiatrisk sjukdom i anamnesen. Försiktighet bör iaktas hos patienter med depression eller psykiatrisk sjukdom i anamnesen.

Nedsatt leverfunktion

Säkerheten och effekten av raltegravir har inte fastställts hos patienter med allvarliga underliggande leversjukdomar. Raltegravir bör därför användas med försiktighet hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med en tidigare existerande leverdysfunktion, inkluderande kronisk hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad frekvens av abnormaliteter av leverfunktionen och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom, ska man hos sådana patienter överväga om behandlingen ska avbrytas eller avslutas.

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper ökad risk för svåra och potentiellt dödliga leverbiverkningar.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling. Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsbehandling kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättandet av antiretroviral kombinationsbehandling. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner samt pneumoni orsakat av *Pneumocystis jiroveci* (tidigare kallat *Pneumocystis carinii*). Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering, dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Atazanavir

Samtidig administrering av raltegravir 1 200 mg en gång dagligen med atazanavir resulterade i förhöjda nivåer av raltegravir i plasma och därför är samtidig administrering inte rekommenderat (se avsnitt 4.5).

Tipranavir/ritonavir

Samtidig administrering av raltegravir 1 200 mg en gång dagligen med tipranavir/ritonavir kan resultera i en sänkning av dalvärdeskoncentrationen av raltegravir och därför är samtidig administrering inte rekommenderat (se avsnitt 4.5).

Antacida

Samtidig administrering av raltegravir 1 200 mg en gång dagligen med antacida innehållande kalciumkarbonat och aluminium/magnesium resulterade i en sänkning av raltegravir i plasma. Samtidig administrering rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5).

Starka inducerare av läkemedelsmetaboliserande enzymer

Starka inducerare av läkemedelsmetaboliserande enzymer (t ex rifampicin) har inte studerats tillsammans med raltegravir 1 200 mg en gång dagligen, men kan resultera i en sänkning av dalvärdeskoncentrationen av raltegravir och därför är samtidig administrering med raltegravir 1 200 mg en gång dagligen inte rekommenderat (se avsnitt 4.5).

Myopati och rabdomyolys

Myopati och rabdomyolys har rapporterats. Försiktighet ska iaktas hos patienter som tidigare haft myopati eller rabdomyolys eller som har predisponerande faktorer inklusive andra läkemedel som förknippas med dessa tillstånd (se avsnitt 4.8).

Svåra hud- och överkänslighetsreaktioner

Svåra, potentiellt livshotande och fatala fall av hudreaktioner har rapporterats hos patienter som tagit raltegravir, i de flesta fall tillsammans med andra läkemedel som associeras med dessa reaktioner. Dessa rapporter inkluderar fall av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Överkänslighetsreaktioner har också rapporterats som kännetecknas av hudutslag, allmänpåverkan och ibland organ dysfunktion, inkluderande leverinsufficiens. Avbryt omedelbart behandlingen med raltegravir och andra misstänkta läkemedel om tecken eller symtom på svåra hud- eller överkänslighetsreaktioner utvecklas (inklusive, men inte begränsat till, svåra hudutslag eller hudutslag tillsammans med feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel- eller ledvärk, blåsor, sår i munnen, konjunktivit, ansiktsödem, hepatit, eosinofili, angioödem). Klinisk status inkluderande leveraminotransferaser ska övervakas och lämplig behandling sätts in. Fördröjd utsättning av raltegravir eller andra misstänkta läkemedel efter att svåra hudutslag utvecklats kan leda till en livshotande reaktion.

Utslag

Utslag förekom oftare hos behandlingserfarna patienter som fick behandlingar innehållande raltegravir och darunavir, jämfört med patienter som behandlades med raltegravir utan darunavir eller darunavir utan raltegravir (se avsnitt 4.8).

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro är raltegravir en svag hämmare av organiska anjonstransportörer (OAT) 1 (IC_{50} vid 109 μM) och OAT3 (IC_{50} vid 18,8 μM). Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av raltegravir 1 200 mg en gång dagligen med känsliga OAT1- och/eller OAT3-substrat.

In vitro-studier indikerar att raltegravir inte är ett substrat av cytokrom P450-enzymerna (CYP), inte hämmar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A, inte hämmar UDP-glukuronosyltransferaserna (UGT) 1A1 och 2B7, inte inducerar CYP3A4 och inte är en hämmare av P-glykoprotein (P-gp), bröstcancerresistensprotein (BCRP), organiska anjonstransporterande polypeptider (OATP) 1B1, OATP1B3, organiska katjonstransportörer (OCT) 1 och OCT 2, eller multidrug and toxin extrusion proteins (MATE)1 and MATE2-K. Baserat på dessa uppgifter förväntas raltegravir inte påverka farmakokinetiken hos läkemedel som är substrat av dessa enzymer eller transportörer.

Baserat på *in vivo*- och *in vitro*-studier, elimineras raltegravir huvudsakligen genom metabolism via UGT1A1-medierad glukuronidering.

En betydande inter- och intra-personvariabilitet vad gäller farmakokinetiken har setts med raltegravir.

Effekten av raltegravir på farmakokinetiken hos andra läkemedel

I interaktionsstudier med läkemedel där raltegravir 400 mg två gånger dagligen användes sågs ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken hos etravirin, maravirok, tenofoviridisoproxilfumarat, hormonella antikonceptionsmedel, metadon, midazolam eller boceprevir. Dessa resultat kan även utvidgas till raltegravir 1 200 mg en gång dagligen och ingen dosjustering krävs för dessa läkemedel.

I vissa studier har samtidig administrering av raltegravir 400 mg två gånger dagligen med darunavir resulterat i en liten, men kliniskt insignifikant, minskning av koncentrationen darunavir i plasma. Baserat på effektens magnitud som ses vid behandling med raltegravir 400 mg två gånger dagligen, förefaller inte raltegravir 1 200 mg en gång dagligen ha någon kliniskt meningsfull effekt på koncentrationen av darunavir i plasma.

Effekten av andra läkemedel på farmakokinetiken hos raltegravir

Inducerare av läkemedelsmetaboliserande enzym

Påverkan av andra läkemedel som är potenta UGT1A1-inducerare som t ex rifampicin på raltegravir 1 200 mg en gång dagligen är okänd, men det är troligt att samtidig administrering leder till en sänkning av dalvärdeskoncentrationen raltegravir baserat på den sänkning i dalvärdeskoncentration som observerats vid raltegravir 400 mg två gånger dagligen. Samtidig administrering med raltegravir 1 200 mg en gång dagligen är därför inte rekommenderat. Påverkan av andra potenta inducerare av läkemedelsmetaboliserande enzym, såsom fenytoin och fenobarbital, på UGT1A1 är okänd och därför är samtidig administrering med raltegravir 1 200 mg en gång dagligen inte rekommenderat. I interaktionsstudier hade inte efavirenz någon kliniskt meningsfull effekt på farmakokinetiken hos raltegravir 1 200 mg en gång dagligen. Därför kan andra mindre potenta inducerare (t ex efavirenz, nevirapin, rifabutin, glukokortikoider, johannesört eller pioglitazon) användas tillsammans med den rekommenderade dosen av raltegravir.

Hämmare av UGT1A1

Samtidig administrering av atazanavir med raltegravir 1 200 mg en gång dagligen ökade signifikant plasmakoncentrationen av raltegravir och därför är samtidig administrering av raltegravir 1 200 mg en gång dagligen med atazanavir inte rekommenderat.

Antacida

Samtidig administrering av raltegravir 1 200 mg en gång dagligen med antacida som innehåller aluminium och/eller magnesium och kalciumkarbonat kommer troligen resultera i en kliniskt meningsfull sänkning i dalvärdeskoncentrationen av raltegravir. Baserat på detta, rekommenderas inte samtidig administrering av raltegravir 1 200 mg en gång dagligen med antacida som innehåller aluminium och/eller magnesium och kalciumkarbonat.

Läkemedel som ökar magsäckens pH

Analys av populationsfarmakokinetik från ONCEMRK (Protokoll 292) visade att samtidig administrering av raltegravir 1 200 mg en gång dagligen med protonpumpshämmare och H₂-blockerare inte resulterade i någon statistisk signifikant förändring av farmakokinetiken för raltegravir. Jämförbara resultat avseende effekt och säkerhet erhöles med och utan dessa läkemedel som kan förändra magsäckens pH. Baserat på dessa data kan protonpumpshämmare och H₂-blockerare administreras samtidigt som raltegravir 1 200 mg en gång dagligen.

Ytterligare överväganden

Inga studier har utförts för att utvärdera läkemedelsinteraktioner av ritonavir, tipranavir/ritonavir, boceprevir eller etravirin med raltegravir 1 200 mg (2 x 600 mg) en gång dagligen. Förändringen i

exponering av raltegravir var liten då raltegravir 400 mg två gånger dagligen administrerades tillsammans med ritonavir, boceprevir eller etravirin medan inverkan på exponeringen av raltegravir var större tillsammans med tipranavir/ritonavir (GMR $C_{dalv\ddot{a}rde}$ =0,45; GMR AUC=0,76). Samtidig administrering av raltegravir 1 200 mg en gång dagligen med tipranavir/ritonavir är inte rekommenderat.

Tidigare studier av raltegravir 400 mg två gånger dagligen visade att samtidig administrering med tenofovirdisoproxilfumarat (en komponent i emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat) ökade exponeringen av raltegravir. Det identifierades att emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat ökade biotillgängligheten av raltegravir 1 200 mg en gång dagligen med 12% men dess inverkan är inte kliniskt meningsfull. Samtidig administrering av emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat med raltegravir 1 200 mg en gång dagligen är därför tillåtet.

Samtliga interaktionsstudier har utförts hos vuxna.

Omfattande interaktionsstudier med läkemedel har utförts för raltegravir 400 mg två gånger dagligen och ett begränsat antal interaktionsstudier med läkemedel har utförts för raltegravir 1 200 mg en gång dagligen.

Tabell 1 visar all tillgänglig data från interaktionsstudier samt rekommendationer avseende samtidig administrering.

Tabell 1
Farmakokinetiska interaktionsdata hos vuxna

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL		
<i>Proteashämmare (PI)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↑ 41% raltegravir C_{12h} ↑ 77% raltegravir C_{max} ↑ 24% (UGT1A1 hämning)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir (400 mg två gånger dagligen).
atazanavir (raltegravir 1 200 mg en gång dagligen)	raltegravir AUC ↑ 67 % raltegravir C_{24h} ↑ 26 % raltegravir C_{max} ↑ 16 % (UGT1A1 inhibition)	Samtidig administrering av raltegravir (1 200 mg en gång dagligen) är inte rekommenderat.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 24% raltegravir C_{12h} ↓ 55% raltegravir C_{max} ↓ 18% (UGT1A1 induktion)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir (400 mg två gånger dagligen).
	Extrapolering från studie med 400 mg två gånger dagligen.	Samtidig administrering av raltegravir (1 200 mg en gång dagligen) är inte rekommenderat.
<i>Icke-nukleosida omvända transkriptashämmare (NNRTI)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg en gång dagligen)	raltegravir AUC ↓ 36% raltegravir C_{12h} ↓ 21% raltegravir C_{max} ↓ 36% (UGT1A1 induktion)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir (400 mg två gånger dagligen).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
efavirenz (raltegravir 1 200 mg en gång dagligen)	raltegravir AUC ↓ 14% raltegravir C _{24h} ↓ 6% raltegravir C _{max} ↓ 9% (UGT1A1 induktion)	gånger dagligen och 1 200 mg en gång dagligen).
etravirin (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C _{12h} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (UGT1A1 induktion) etravirin AUC ↑ 10% etravirin C _{12h} ↑ 17% etravirin C _{max} ↑ 4%	Ingen dosjustering krävs för raltegravir (400 mg två gånger dagligen och 1 200 mg en gång dagligen) eller etravirin.
<i>Nukleosida/nukleotida omvända transkriptashämmare</i>		
tenofovirdisoproxilfumarat (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↑ 49% raltegravir C _{12h} ↑ 3% raltegravir C _{max} ↑ 64% (mekanismen för interaktionen är inte känd) tenofovir AUC ↓ 10% tenofovir C _{24h} ↓ 13% tenofovir C _{max} ↓ 23%	Ingen dosjustering krävs för raltegravir (400 mg två gånger dagligen och 1 200 mg en gång dagligen) eller tenofovirdisoproxilfumarat.
emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat (raltegravir 1 200 mg (2 x 600 mg) en gång dagligen)	Analys av populationsfarmakokinetik visade att effekten av emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat på farmakokinetiken hos raltegravir var minimal (ökning i relativ biotillgänglighet med 12%) och var inte statistisk eller kliniskt signifikant. (mekanismen för interaktionen är inte känd)	
<i>CCR5-hämmare</i>		
maravirok (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C _{12h} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (mekanismen för interaktionen är inte känd) maravirok AUC ↓ 14% maravirok C _{12h} ↓ 10% maravirok C _{max} ↓ 21%	Ingen dosjustering krävs för raltegravir (400 mg två gånger dagligen och 1 200 mg en gång dagligen) eller maravirok.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
VIRUSHÄMMANDE LÄKEMEDEL MOT HCV		
<i>NS3/4A proteashämmare (PI)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg en gång dagligen)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C _{12h} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↑ 11% (mekanismen för interaktionen är inte känd)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir (400 mg två gånger dagligen och 1 200 mg en gång dagligen) eller boceprevir.
ANTIMIKROBIELLA LÄKEMEDEL		
<i>Läkemedel mot mykobakterier</i>		
rifampicin (raltegravir 400 mg en gång dagligen)	raltegravir AUC ↓ 40% raltegravir C _{12h} ↓ 61% raltegravir C _{max} ↓ 38% (UGT1A1 induktion)	Rifampicin minskar plasmanivåerna av raltegravir. Då samtidig administrering av raltegravir med rifampicin inte går att undvika, kan en fördubbling av dosen (400 mg två gånger dagligen) av raltegravir övervägas.
	Extrapolering från studie med 400 mg två gånger dagligen	Samtidig administrering av raltegravir (1 200 mg en gång dagligen) är inte rekommenderat.
SEDERANDE LÄKEMEDEL		
midazolam (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	midazolam AUC ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Ingen dosjustering krävs för raltegravir (400 mg två gånger dagligen och 1 200 mg en gång dagligen) eller midazolam. Dessa resultat tyder på att raltegravir inte är en inducerare eller hämmare av CYP3A4. Raltegravir förväntas således inte påverka farmakokinetiken för läkemedel som är substrat av CYP3A4.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
ANTACIDA INNEHÅLLANDE METALLKATJON		
antacidum innehållande aluminium- och magnesiumhydroxid (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 49% raltegravir C _{12h} ↓ 63% raltegravir C _{max} ↓ 44% <u>2 timmar före raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C _{12h} ↓ 56% raltegravir C _{max} ↓ 51% <u>2 timmar efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C _{12h} ↓ 57% raltegravir C _{max} ↓ 24% <u>6 timmar före raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13% raltegravir C _{12h} ↓ 50% raltegravir C _{max} ↓ 10% <u>6 timmar efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11% raltegravir C _{12h} ↓ 49% raltegravir C _{max} ↓ 10% (kelering av metallkatjoner)	Antacida innehållande aluminium och magnesium sänker plasmakoncentrationen av raltegravir. Samtidig administrering av raltegravir (400 mg två gånger dagligen och 1 200 mg en gång dagligen) med antacida innehållande aluminium och/eller magnesium rekommenderas inte.
antacidum innehållande aluminium- eller magnesiumhydroxid (raltegravir 1 200 mg en gång dagligen)	<u>12 timmar efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 14% raltegravir C _{24h} ↓ 58% raltegravir C _{max} ↓ 14% (kelering av metallkatjoner)	
antacidum innehållande kalciumkarbonat (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C _{12h} ↓ 32% raltegravir C _{max} ↓ 52% (kelering av metallkatjoner)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir (400 mg två gånger dagligen).
antacidum innehållande kalciumkarbonat (raltegravir 1 200 mg en gång dagligen)	raltegravir AUC ↓ 72% raltegravir C _{24h} ↓ 48% raltegravir C _{max} ↓ 74% <u>12 timmar efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C _{24h} ↓ 57% raltegravir C _{max} ↓ 2% (kelering av metallkatjoner)	Samtidig administrering av raltegravir (1 200 mg en gång dagligen) rekommenderas inte.
Övriga METALLKATJONER		

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Järnsalter	Förväntat: raltegravir AUC ↓ (kelering av metallkationer)	Samtidigt intag av järnsalter förväntas minska plasmakoncentrationen av raltegravir; intag av järnsalter minst två timmar från administrering av raltegravir kan begränsa denna effekt.
H2-BLOCKERARE OCH PROTONPUMPSHÄMMARE		
omeprazol (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C _{12h} ↑ 24% raltegravir C _{max} ↑ 51% (ökad löslighet)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir (400 mg två gånger dagligen och 1 200 mg en gång dagligen).
famotidin (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C _{12h} ↑ 6% raltegravir C _{max} ↑ 60% (ökad löslighet)	
Läkemedel som påverkar pH i magsäcken: protonpumpshämmare (t ex omeprazol), H2-blockerare (t ex famotidin, ranitidin, cimetidin) (raltegravir 1 200 mg)	Analys från populationsfarmakokinetik visade att effekten på farmakokinetiken hos raltegravir av läkemedel som påverkar pH i magsäcken var minimal (minskning i relativ biotillgänglighet med 8,8%) och var inte statistiskt eller kliniskt signifikant. (ökad löslighet av läkemedlet)	
HORMONELLA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
etinylöstradiol norelgestromin (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	etinylöstradiol AUC ↓ 2% etinylöstradiol C _{max} ↑ 6% norelgestromin AUC ↑ 14% norelgestromin C _{max} ↑ 29%	Ingen dosjustering krävs för raltegravir (400 mg två gånger dagligen och 1 200 mg en gång dagligen) eller hormonella antikonceptionsmedel (östrogen- och/eller progesteronbaserad).
OPIOIDER		
metadon (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Ingen dosjustering krävs för raltegravir (400 mg två gånger dagligen och 1 200 mg en gång dagligen) eller metadon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av raltegravir 1 200 mg en gång dagligen hos gravida kvinnor. En stor mängd data från gravida kvinnor som exponerats för raltegravir 400 mg två gånger dagligen under första trimestern (mer än 1 000 prospektiva graviditeter) tyder inte på någon missbildningstoxicitet. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

En måttlig mängd data från gravida kvinnor som exponerats för raltegravir 400 mg två gånger dagligen under andra och/eller tredje trimestern (mellan 300-1 000 prospektiva graviditeter) tyder inte på någon ökad risk för foster/neonatal toxicitet.

Raltegravir 1 200 mg rekommenderas inte under graviditet.

Antiretroviralt graviditetsregister

Ett antiretroviralt graviditetsregister har upprättats i syfte att följa patienter och foster i samband med oavsiktligt intag av raltegravir. Läkare uppmanas att anmäla patienter till detta register.

Djurdata såväl som klinisk erfarenhet hos gravida kvinnor bör som regel tas i beaktande för att bestämma säkerheten för fostret i avgörandet om användning av antiretrovirala läkemedel för behandling av hiv-infektion hos gravida kvinnor och följaktligen för att minska risken för vertikal överföring av hiv till den nyfödda.

Amning

Raltegravir/metaboliter utsöndras i bröstmjolk i sådan mängd att det troligen påverkar det nyfödda barnet/spädbarnet. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att metaboliter från raltegravir utsöndras i mjölk (angående detaljer se 5.3).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

För att undvika överföring av hiv rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

Ingen effekt har setts på hanars och honors fertilitet hos råtta vid doser upp till 600 mg/kg/dag vilket resulterade i 3-faldig högre exponering än exponeringen vid den rekommenderade dosen till människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yrsel har rapporterats hos vissa patienter under behandlingar innehållande raltegravir. Yrsel kan påverka vissa patienters förmåga att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8.).

4.8 Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

I randomiserade kliniska studier administrerades raltegravir 400 mg två gånger dagligen i kombination med fasta eller optimerade bakgrundsbehandlingar till behandlingsnaiva (N=547) och behandlingserfarna (N=462) vuxna patienter i upp till 96 veckor. Ytterligare 531 behandlingsnaiva vuxna har fått raltegravir 1 200 mg en gång dagligen tillsammans med emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat i upp till 96 veckor. Se avsnitt 5.1.

De vanligast rapporterade biverkningarna under behandlingen var huvudvärk, illamående och buksmärta. De vanligast rapporterade allvarliga biverkningarna var immunrekonstitutionssyndrom och utslag. Andelen som avbröt behandling med raltegravir på grund av biverkningar var 5% eller mindre i kliniska studier.

Rabdomyolys har rapporterats som en mindre vanlig allvarlig biverkan efter godkännandet av läkemedlet och vid användning av raltegravir 400 mg två gånger dagligen.

Tabell över biverkningar

Biverkningar, som av prövarna bedömdes vara kausalt relaterade till raltegravir (ensamt eller i kombination med annan ART), liksom biverkningar som fastställts efter godkännandet av läkemedlet, visas nedan per systemorganklass. Frekvenserna definieras som vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar raltegravir (ensamt eller i kombination med annan ART)
Infektioner och infestationer	mindre vanliga	genital herpes, follikulit, magtarmkatarr, herpes simplex, herpes virus infektion, herpes zoster, influensa, lymfkörtelabscess, molluscum contagiosum, nasofaryngit, övre luftvägsinfektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	mindre vanliga	hudpapillom
Blodet och lymfsystemet	mindre vanliga	anemi, järnbristanemi, lymfkörtelsmärta, lymfadenopati, neutropeni, trombocytopeni
Immunsystemet	mindre vanliga	immunrekonstitutionssyndrom, överkänslighet för läkemedel, överkänslighet
Metabolism och nutrition	vanliga mindre vanliga	minskad aptit kakexi, diabetes mellitus, dyslipidemi, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hyperlipidemi, polyfagi, ökad aptit, polydipsi, kroppsfettsrubbing
Psykiska störningar	vanliga mindre vanliga	onormala drömmar, insomni, mardrömmar, onormalt beteende, depression mentala störningar, suicidförsök, oro, förvirringstillstånd, nedstämdhet, djup depression, svårigheter att vidmakthålla sömnen, humörförändringar, panikattacker, sömnstörningar, suicidala tankar, suicidalt beteende (speciellt hos patienter med psykiatrisk sjukdom i anamnesen)
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga mindre vanliga	yrsel, huvudvärk, psykomotorisk hyperaktivitet minnesförlust, karpaltunnelsyndrom, kognitiva störningar, bristande uppmärksamhet, postural yrsel, dysgeusi, hypersomnia, hypoestesi, letargi, minnesproblem, migrän, perifer neuropati, parestesi, somnolens, spänningshuvudvärk, tremor, dålig sömnkvalitet
Ögon	mindre vanliga	synned sättning
Öron och balansorgan	vanliga mindre vanliga	vertigo tinnitus
Hjärtat	mindre vanliga	palpitationer, sinusbradykardi, ventrikulära extrasystole
Blodkärl	mindre vanliga	värmevallningar, hypertension

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar raltegravir (ensamt eller i kombination med annan ART)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	mindre vanliga	dysfoni, epistaxis, nästäppa
Magtarmkanalen	vanliga mindre vanliga	buksvullnad, buksmärta, diarré, flatulens, illamående, kräkningar, dyspepsi gastrit, obehag från buken, övre buksmärta, bukömhet, anorektalt obehag, förstoppning, muntorrhet, epigastriska besvär, eroderande duodenit, rapningar, gastroesofagal refluxsjukdom, gingivit, glossit, sväljningssmärter, akut pankreatit, peptiskt sår, rektala blödningar
Lever och gallvägar	mindre vanliga	hepatit, leversteatos, alkoholinducerad hepatit, leversvikt
Hud och subkutan vävnad	vanliga mindre vanliga	utslag akne, alopeci, akneliknande dermatit, torr hud, erytem, avmagrat ansikte, hyperhidros, lipoatrofi, förvärvad lipodystrofi, lipohypertrofi, nattliga svettningar, prurigo, klåda, generell klåda, makulära utslag, makulopapulära utslag, kliande utslag, hudlesion, nässelutslag, xeroderma, Stevens-Johnsons syndrom, läkemedelsutlösta hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	mindre vanliga	artralgi, artrit, ryggsmärta, flanksmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi, nacksmärta, osteopeni, smärta i extremiteter, seninflammation, rabdomyolys
Njurar och urinvägar	mindre vanliga	njursvikt, nefrit, njursten, nokturi, njurcysta, njurfunktionsnedsättning, tubulo-interstitiell nefrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	mindre vanliga	erektill dysfunktion, gynekomasti, menopausala symtom
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	vanliga mindre vanliga	asteni, trötthet, feber obehag i bröstet, frossa, ansiktsödem, ökad fettvävnad, nervositet, obehagskänsla, submandibulär tumör, perifert ödem, smärta

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar raltegravir (ensamt eller i kombination med annan ART)
Undersökningar	vanliga	förhöjt alaninaminotransferas, atypiska lymfocyter, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjda blodtriglycerider, förhöjt lipas, förhöjd halt av pankreasamylas i blod
	mindre vanliga	minskat absolut neutrofilantal, förhöjt alkaliskt fosfatas, sänkt blodalbumin, förhöjt blodamylas, förhöjt blodbilirubin, förhöjt blodkolesterol, förhöjt blodkreatinin, förhöjt blodglukos, förhöjt ureakväve i blodet, förhöjt kreatinfosfokinas, förhöjt blodfasteglukos, närvaro av glukos i urinen, förhöjt HDL-kolesterol, förhöjt INR (international normalised ratio), förhöjt LDL-kolesterol, minskat antal blodplättar, förekomst av röda blodkroppar i urinen, ökat midjeomfång, viktuppgång, minskat antal vita blodkroppar
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	mindre vanliga	oavsiktlig överdosering

Beskrivning av utvalda biverkningar

I studier med raltegravir 400 mg två gånger dagligen rapporterades förekomst av cancer hos behandlingserfarna och behandlingsnaiva patienter som påbörjade behandling med raltegravir tillsammans med andra antiretrovirala läkemedel. Typerna och svårighetsgraderna av de specifika cancersjukdomarna var som man kan förvänta i en population med svår immunbrist. Risken för uppkomst av cancer var i dessa studier likartad i de grupper som fick raltegravir och i de grupper som fick jämförelseläkemedel.

Onormala kreatinkinasvärden, grad 2-4, sågs hos patienter som behandlades med raltegravir. Myopati och rabdomyolys har rapporterats. Försiktighet ska iaktas hos patienter som tidigare haft myopati eller rabdomyolys eller som har predisponerande faktorer inklusive andra läkemedel som förknippas med dessa tillstånd (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, främst hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av dessa är okänd (se avsnitt 4.4).

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

För var och en av de följande kliniska biverkningarna, fanns det minst en allvarlig förekomst: genital herpes, anemi, immunrekonstitutionssyndrom, depression, mental störning, suicidförsök, gastrit, hepatit, njursvikt, oavsiktlig överdosering.

I kliniska studier med behandlingserfarna patienter var utslag, oavsett orsak, vanligare vid behandlingar som innehöll raltegravir och darunavir jämfört med behandlingar med raltegravir utan darunavir eller darunavir utan raltegravir. Utslag som av prövare bedömdes att vara läkemedelsrelaterade förekom i samma frekvens. Frekvensen av utslag justerat för exponering (samtliga orsaker) var 10,9, 4,2 respektive 3,8 per 100 patientår (PYR); och för läkemedelsrelaterade

utslag 2,4, 1,1 respektive 2,3 per 100 PYR. Utslagen som observerades i kliniska studier var milda till måttliga i svårighetsgrad och resulterade inte i utsättande av behandling (se avsnitt 4.4).

Patienter med samtidig infektion av hepatit B och/eller hepatit C-virus

I kliniska studier med raltegravir i kombination med andra läkemedel mot hiv-1 hade 79 patienter samtidig infektion av hepatit B, 84 patienter samtidig infektion av hepatit C och 8 patienter samtidig infektion av hepatit B och C. Generellt sett var säkerhetsprofilen för raltegravir hos patienter med samtidig infektion av hepatit B- och/eller hepatit C-virus likartad den för patienter utan samtidig infektion av hepatit B- och/eller hepatit C-virus, även om frekvensen onormala ASAT- och ALAT-värden var något högre i undergruppen med samtidig infektion av hepatit B- och/eller hepatit C-virus.

Hos behandlingserfarna patienter sågs vid vecka 96 onormala laboratorievärden (grad 2 eller högre, som utgjorde en försämring av grad jämfört med utgångsvärdet för ASAT, ALAT eller totalt bilirubin) hos 29%, 34% respektive 13% av patienterna som behandlats med raltegravir och som hade samtidig infektion, jämfört med 11%, 10% respektive 9% av övriga patienter som behandlats med raltegravir. Hos behandlingsnaiva patienter sågs vid vecka 240 onormala laboratorievärden, grad 2 eller högre, som utgjorde en försämring av graden jämfört med utgångsvärdet för ASAT, ALAT eller totalt bilirubin hos 22%, 44% respektive 17% av patienterna som behandlats med raltegravir och som hade samtidig infektion, jämfört med 13%, 13% respektive 5% av övriga patienter som behandlats med raltegravir.

Pediatrik population

ISENTRESS 600 mg tablettformulering har inte studerats hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.2).

Barn och ungdomar mellan 2 till 18 år

I IMPAACT P1066 har raltegravir två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel studerats hos 126 antiretrovirala behandlingserfarna hiv-1-infekterade barn och ungdomar 2 till 18 år gamla (se avsnitt 5.1 och 5.2). Av de 126 patienterna fick 96 den rekommenderade dosen av raltegravir två gånger dagligen.

Hos dessa 96 barn och ungdomar var frekvens, typ och allvarlighetsgrad av läkemedelsrelaterade biverkningar fram till vecka 48 jämförbara med de som observerats hos vuxna.

En patient fick läkemedelsrelaterade kliniska biverkningar såsom psykomotorisk hyperaktivitet grad 3, onormalt beteende och insomni, en patient fick läkemedelsrelaterat allvarligt allergiskt utslag grad 2.

En patient fick läkemedelsrelaterade laboratorieavvikelser, ASAT grad 4 och ALAT grad 3, vilka betraktades som allvarliga.

Spädbarn och småbarn mellan 4 veckor till yngre än 2 år

I IMPAACT P1066 har raltegravir två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel även studerats hos 26 hiv-1-infekterade spädbarn och småbarn som var 4 veckor till yngre än 2 år (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Hos dessa 26 spädbarn och småbarn var frekvens, typ och allvarlighetsgrad av läkemedelsrelaterade biverkningar fram till vecka 48 jämförbara med de som observerats hos vuxna.

En patient fick allvarliga läkemedelsrelaterade allergiska utslag (grad 3) som resulterade i avbruten behandling.

Hiv-1 exponerade nyfödda barn

De spädbarn som inkluderades i IMPAACT P1110 (se avsnitt 5.2) var åtminstone 37 graviditetsveckor och vägde minst 2 kg. Sexton (16) nyfödda barn fick 2 doser av Isentress under de första 2 levnadsveckorna och 26 nyfödda barn fick daglig dosering under 6 veckor; samtliga följdes under 24 veckor. Det förekom inga läkemedelsrelaterade kliniska biverkningar, men tre läkemedelsrelaterade

laboratoriemässiga biverkningar observerades (en övergående neutropeni av grad 4 hos en patient som fick zidovudin för att förhindra överföring från mamma till foster (PMTCT) och två förhöjningar av bilirubin (en grad 1 och en grad 2) vilka ansågs icke-allvarliga och inte krävde specifikt riktad terapi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

4.9 Överdoser

Ingen specifik information finns tillgänglig beträffande behandling vid överdosering med raltegravir.

I händelse av överdosering är det rimligt att vidta understödande åtgärder, t ex att avlägsna icke-absorberat material från magtarmkanalen, inrätta klinisk övervakning (inklusive elektrokardiogram) samt initiera understödande behandling om så behövs. Det bör beaktas att raltegravir i klinisk användning tillhandahålls som kaliumsalt. I vilken utsträckning raltegravir kan dialyseras är inte känt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antivirala läkemedel för systemiskt bruk, integrashämmare, ATC-kod: J05AJ01.

Verkningsmekanism

Raltegravir är ett läkemedel som blockerar integras från att överföra virus-DNA och är aktivt mot humant immunbristvirus (hiv-1).

Raltegravir hämmar den katalytiska aktiviteten hos integras, ett hiv-kodat enzym som krävs för virusreplikering. Hämmning av integras förhindrar den kovalenta infogningen, eller integreringen, av genomet i värdcellsgenomet. Hiv-genom som inte integreras kan inte styra produktionen av nya infektiösa viruspartiklar. När integreringen hämmas hindras därför virusinfektionen från att spridas.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Vid koncentrationerna 31 ± 20 nM resulterade raltegravir i 95% hämning (IC_{95}) av hiv-1-replikering (i förhållande till en obehandlad, virusinfekterad kultur) i humana T-lymfocytcellkulturer som infekterats med den cellinjeanpassade hiv-1-varianten H9IIIIB. Vidare hämmade raltegravir viral replikering i kulturer med mitogenaktiverade, humana, perifera, mononukleära celler i blodet som infekterats med olika, i huvudsak kliniska isolat av hiv-1, inklusive isolat från 5 icke-B-subtyper och isolat som var resistenta mot hämmare av omvänt transkriptas samt proteashämmare. I en analys av singel—cykel-infektion, hämmade raltegravir infektion av 23 hiv-isolat vilka representerar 5 icke-B-subtyper och 5 cirkulerande rekombinanta former med IC_{50} värden från 5 till 12 nM.

Resistens

Flertalet isolat av virus från patienter som sviktade med raltegravir hade hög nivå av resistens mot raltegravir som uppkommit på grund av två eller flera mutationer i integras. Flertalet hade en specifik mutation på aminosyra 155 (N155 ändrades till H), aminosyra 148 (Q148 ändrades till H, K eller R), eller aminosyra 143 (Y143 ändrades till H, C eller R) tillsammans med en eller flera ytterligare integrasmutationer (t ex L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). De specifika mutationerna reducerade den virala mottagligheten för raltegravir och tillägg av andra mutationer resulterade i ytterligare reduktion av mottagligheten för raltegravir. Faktorer som minskade sannolikheten för utveckling av resistens inkluderade ett lägre utgångsvärde för virusmängden i blodet ("viral load") och användning av annan antiretroviral terapi. Mutationer som innebär resistens mot raltegravir innebär i

allmänhet också resistens mot integrashämmaren elvitegravir. Mutationer vid aminosyra 143 innebär större resistens mot raltegravir än mot elvitegravir och E92Q-mutationen innebär större resistens mot elvitegravir än mot raltegravir. Virus som har en mutation vid aminosyra 148 tillsammans med en eller flera andra raltegravirresistensmutationer kan också ha kliniskt signifikant resistens mot dolutegravir.

Klinisk erfarenhet

Bevis för effekt av raltegravir baserades på analyser av 96-veckors data från två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier (BENCHMRK 1 och BENCHMRK 2, Protokoll 018 och 019) hos antiretroviralt behandlingserfarna hiv-1-infekterade vuxna patienter och analys av 240-veckors data från en randomiserad, dubbelblind, aktiv kontrollstudie (STARTMRK, Protokoll 021) hos antiretroviralt behandlingsnaiva hiv-1-infekterade vuxna patienter samt på analys av 96-veckors data från en randomiserad, dubbelblind, aktiv kontrollstudie (ONCEMRK Protokoll 292) hos antiretroviralt behandlingsnaiva hiv-1-infekterade vuxna patienter.

Effekt

Behandlingserfarna vuxna patienter (400 mg två gånger dagligen)

BENCHMRK 1 och BENCHMRK 2 (multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier) utvärderade säkerheten och den antiretrovirala aktiviteten hos raltegravir 400 mg två gånger dagligen mot placebo i kombination med optimerad bakgrundsterapi (OBT), för hiv-infekterade patienter, 16 år eller äldre, med dokumenterad resistens mot minst 1 läkemedel i var och en av 3 klasser (NRTI, NNRTI och PI) av antiretrovirala behandlingar. Före randomiseringen valdes OBT av prövaren med utgångspunkt från patientens tidigare behandlingshistorik liksom även på genotypisk och fenotypisk testning av viral resistens vid utgångsvärdet.

Demografiska data (kön, ålder och etniskt ursprung) och utgångskaraktistika var jämförbara mellan grupperna som fick raltegravir 400 mg två gånger dagligen och placebo. Patienterna hade tidigare exponerats för i median, 12 antiretrovirala läkemedel under 10 år. I median användes 4 ART i OBT.

Resultat av analys vid vecka 48 och vecka 96

Bestående utfall (vecka 48 och 96) för patienter som behandlades med den rekommenderade dosen raltegravir 400 mg två gånger dagligen från studierna BENCHMRK 1 och BENCHMRK 2 sammantaget visas i tabell 2.

Tabell 2
Effektresultat vid vecka 48 och vecka 96

BENCHMRK 1 och 2 sammantaget	Vecka 48		Vecka 96	
	Raltegravir 400 mg två gångar dagligen + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg två gångar dagligen + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Procent hiv-RNA < 400 kopior/ml (95% KI)				
Alla patienter [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Utgångskaraktäristika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopior/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-cellantal ≤ 50 celler/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
och ≤ 200 celler/mm ³				
> 200 celler/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Sensitivitetspoäng (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 och över	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Procent Hiv-RNA < 50 kopior/ml (95% KI)				
Alla patienter [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Utgångskaraktäristika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopior/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-cellantal ≤ 50 celler/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 och	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)
Sensitivitetspoäng (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 och över	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Genomsnittlig förändring av CD4-cellantal (95% KI), celler/mm³				
Alla patienter [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Utgångskaraktäristika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopior/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-cellantal ≤ 50 celler/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 och ≤ 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)
Sensitivitetspoäng (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 och över	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†]Avbruten behandling räknas som terapivikt: patienter som avbröt behandlingen i förtid tillskrivs terapivikt därefter. Antal (%) patienter med behandlingssvar och tillhörande 95% konfidensintervall (KI) rapporterades.

[‡]Vid analys justerad för prognostiska faktorer, extrapolerades brist på virologiskt svar för att bestämma andelen individer med <400 respektive <50 viruskopior/ml. För medelförändring av CD4-tal, extrapolerades baslinjevärdet hos dem som inte svarat virologiskt.

[§]Den genotypiska sensitivitetspoängen (GSS) definierades som de sammanlagda peroral ART i OBT för vilka en patients virala isolat uppvisade genotypisk sensitivitet, baserat på tester av genotypisk resistens. Användning av enfuvirtid i OBT hos enfuvirtidnaiva patienter räknades som ett aktivt läkemedel i OBT. På samma sätt räknades användning av darunavir i OBT hos darunavirnaiva patienter som ett aktivt läkemedel i OBT.

Virologiskt svar med värdet för hiv-RNA på <50 kopior/ml uppnåddes med raltegravir hos 61,7% av

patienterna vid vecka 16, 62,1% vid vecka 48 (ITT, avbruten behandling = icke responder) och hos 57,0% vid vecka 96. En del patienter fick viral rebound-effekt mellan vecka 16 och vecka 96. Faktorer som förknippades med svikt inkluderar högt utgångsvärde för virusmängden i blodet ("viral load") och OBT som inte inkluderade minst ett potent aktivt läkemedel.

Övergång till raltegravir (400 mg två gånger dagligen)

Studierna SWITCHMRK 1 och 2 (protokoll 032 och 033) utvärderade hiv-infekterade patienter som fick suppressiv behandling (hiv-RNA vid screening <50 kopior/ml; stabil behandling >3 månader) med lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 tabletter två gånger dagligen plus minst 2 nukleosida omvända transkriptashämmare, samt randomiserade dem 1:1 till fortsatt lopinavir (+) ritonavir 2 tabletter två gånger dagligen (n=174 respektive n=178) eller ersatte lopinavir (+) ritonavir med raltegravir 400 mg två gånger dagligen (n=174 respektive n=176). Patienter som tidigare drabbats av virologisk svikt uteslöts inte och antalet tidigare antiretrovirala behandlingar begränsades inte.

Dessa studier avslutades efter den första effektanalysen vid vecka 24 då non-inferiority inte kunde påvisas för raltegravir jämfört med lopinavir (+) ritonavir. I båda studierna upprätthölls vid vecka 24 suppression av hiv-RNA till mindre än 50 kopior/ml hos 84,4% av raltegravir-gruppen jämfört med 90,6% av lopinavir (+) ritonavir-gruppen (Avbruten behandling = Terapisvikt). Se avsnitt 4.4 vad gäller behov av administrering av raltegravir tillsammans med två andra aktiva läkemedel.

Behandlingsnaiva vuxna patienter (400 mg två gånger dagligen)

STARTMRK (multicenter, randomiserad, dubbelblind, aktiv kontrollstudie) utvärderade säkerheten och antiretroviral aktivitet hos raltegravir 400 mg två gånger dagligen jämfört med efavirenz 600 mg vid sänggåendet, i kombination med emtricitabin (+) tenofoviridisoproxilfumarat, hos behandlingsnaiva hiv-infekterade patienter med hiv-RNA >5000 kopior/ml. Vid randomisering stratifierades patienterna med screening avseende hiv-RNA-nivå ($\leq 50\ 000$ kopior/ml; respektive >50 000 kopior/ml) samt hepatit B eller C-status (positiv eller negativ).

Demografiska data (kön, ålder och ursprung) och utgångskaraktistika var jämförbara hos gruppen som fick raltegravir 400 mg två gånger dagligen och gruppen som fick efavirenz 600 mg vid sänggåendet.

Resultat av analys vid vecka 48 och vecka 240

När det gäller det primära effektmåttet var andelen patienter som uppnått hiv RNA <50 kopior/ml vid vecka 48, 241/280 (86,1%) hos gruppen som behandlades med raltegravir och 230/281 (81,9%) hos gruppen som behandlades med efavirenz. Behandlingsskillnaden (raltegravir - efavirenz) var 4,2% med tillhörande 95% KI (-1,9, 10,3) vilket fastställde att raltegravir inte är sämre än efavirenz (p-värde för non-inferiority <0,001). Vid vecka 240 var behandlingsskillnaden (raltegravir - efavirenz) 9,5% med tillhörande 95% KI (1,7, 17,3). Resultat från STARTMRK vecka 48 och 240 för patienter som behandlades med den rekommenderade dosen raltegravir 400 mg två gånger dagligen visas i tabell 3.

Tabell 3
Effektresultat vid vecka 48 och vecka 240

Studie STARTMRK	Vecka 48		Vecka 240	
	Raltegravir 400 mg två gångar dagligen (N = 281)	Efavirenz 600 mg vid sänggåendet (N = 282)	Raltegravir 400 mg två gångar dagligen (N = 281)	Efavirenz 600 mg vid sänggåendet (N = 282)
Procent hiv-RNA < 50 kopior/ml (95% KI)				
Alla patienter [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Utgångskaraktäristika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kopior/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-cellantal ≤ 50 celler/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 och ≤ 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)
Viral Subtyp Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Icke-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Genomsnittlig förändring av CD4-cellantal (95% KI), celler/mm³				
Alla patienter [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Utgångskaraktäristika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 kopior/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-cellantal ≤ 50 celler/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 och ≤ 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)
Viral Subtyp Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Icke-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Avbruten behandling räknas som terapivikt: patienter som avbröt behandlingen i förtid tillskrivs terapivikt därefter. Andelen (%) patienter med behandlingssvar och tillhörande 95% konfidensintervall (KI) rapporteras.

[‡] Vid analys justerad för prognostiska faktorer, extrapolerades brist på virologiskt svar för att bestämma andelen individer med <50 respektive <40 viruskopior/ml. För medelförändring av CD4-tal, extrapolerades baslinjevärdet hos dem som inte svarat virologiskt.

Anmärkingar: Analysen baseras på alla tillgängliga data.
Raltegravir och efavirenz administrerades med emtricitabin (+) tenofovirdisoproxilfumarat.

Behandlingsnaiva vuxna patienter (1 200 mg [2 x 600 mg] en gång dagligen)

ONCEMRK (multicenter, randomiserad, dubbelblind, aktiv kontrollstudie; Protokoll 292) utvärderade säkerheten och antiretroviral aktivitet hos raltegravir 1 200 mg en gång dagligen i kombination med emtricitabin (+) tenofovirdisoproxilfumarat jämfört med raltegravir 400 mg två gånger dagligen i kombination med emtricitabin (+) tenofovirdisoproxilfumarat hos behandlingsnaiva hiv-infekterade patienter med hiv-RNA >1 000 kopior/ml. Vid randomisering stratifierades patienterna med screening avseende hiv-RNA-nivå (≤100 000 kopior/ml; respektive >100 000 kopior/ml) samt hepatit B eller C-status (positiv eller negativ).

Demografiska data (kön, ålder och etniskt ursprung) och utgångskaraktäristika var jämförbara mellan gruppen som fick raltegravir 1 200 mg en gång dagligen och gruppen som fick raltegravir 400 mg två gånger dagligen.

Resultat av analys vid vecka 48 och vecka 96

När det gäller det primära effektmåttet var andelen patienter som uppnått hiv-RNA <40 kopior/ml vid vecka 48 472/531 (88,9%) hos gruppen som behandlades med raltegravir 1 200 mg en gång dagligen och 235/266 (88,3%) hos gruppen som behandlades med raltegravir 400 mg två gånger dagligen. Behandlingsskillnaden (raltegravir 1 200 mg en gång dagligen - raltegravir 400 mg två gånger dagligen) var 0,5% med tillhörande 95% KI (-4,2; 5,2) vilket fastställde att raltegravir 1 200 mg en gång dagligen inte är sämre än raltegravir 400 mg två gånger dagligen. Vid vecka 96 var andelen patienter som uppnådde hiv RNA <40 kopior/ml 433/531 (81,5%) i gruppen som fick raltegravir 1 200 mg en gång dagligen och 213/266 (80,1%) i gruppen som fick raltegravir

400 mg två gånger dagligen. Skillnaden i behandling (mellan raltegravir 1 200 mg en gång dagligen och raltegravir 400 mg två gånger dagligen) var 1,5% med ett associerat 95% KI på (-4,4; 7,3). Utfall från vecka 48 och vecka 96 i ONCEMRK visas i tabell 4.

Tabell 4
Effektresultat vid vecka 48 och vecka 96

Studien ONCEMRK	Vecka 48		Vecka 96	
	Raltegravir 600 mg (1 200 mg en gång dagligen) (N = 531)	Raltegravir 400 mg två gånger dagligen (N = 266)	Raltegravir 600 mg (1 200 mg en gång dagligen) (N = 531)	Raltegravir 400 mg två gånger dagligen (N = 266)
Procent hiv RNA < 40 kopior/ml (95 % KI)				
Alla patienter [†]	88,9 (85,9; 91,4)	88,3 (83,9; 91,9)	81,5 (78,0; 84,8)	80,1 (74,8; 84,7)
Utgångskaraktistika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/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 kopior/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 cellantal ≤ 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)
Viral Subtyp 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)
Icke-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)
Genomsnittlig förändring av CD4-cellantal (95% KI), celler/mm³				
Alla patienter [‡]	232 (215; 249)	234 (213; 255)	262 (243; 280)	262 (236; 288)
Utgångskaraktistika [‡]				
Hiv-RNA > 100,000 kopior/ml	276 (245; 308)	256 (218; 294)	297 (263; 332)	281 (232; 329)
≤ 100,000 kopior/ml	214 (194; 235)	225 (199; 251)	248 (225; 270)	254 (224; 285)
CD4 cellantal ≤ 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)
Viral Subtyp Clade B	232 (209; 254)	240 (213; 266)	270 (245; 296)	267 (236; 297)
Icke-Clade B	233 (205; 261)	226 (191; 261)	246 (219; 274)	259 (211; 307)

[†] Avbruten behandling räknas som terapivikt: patienter som avbröt behandlingen i förtid tillskrivs terapivikt därefter. Andelen patienter med behandlingssvar och tillhörande 95% konfidensintervall (KI) rapporteras.

[‡] Vid analys justerad för prognostiska faktorer, extrapolerades brist på virologiskt svar för att bestämma andelen individer med <40 viruskopior/ml. För medelförändring av CD4-tal, extrapolerades baslinjevärdet hos dem som inte svarat virologiskt. Raltegravir 1 200 mg en gång dagligen och raltegravir 400 mg två gånger dagligen administrerades tillsammans med emtricitabin (+) tenofoviridisoproxilfumarat.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos friska försökspersoner som erhållit orala engångsdoser av raltegravir i fastande tillstånd har man visat att raltegravir absorberas snabbt med ett t_{max} på omkring 3 timmar efter dosering. AUC och C_{max} för raltegravir ökar proportionellt mot dosen inom dosintervallet 100–1600 mg. C_{12h} för raltegravir ökar proportionellt mot dosen inom dosintervallet 100–800 mg och ökar något mindre än proportionellt mot dosen inom dosintervallet 100–1600 mg.

Med en dosering två gånger dagligen uppnås farmakokinetiskt steady-state snabbt, inom ungefär de första 2 dagarna av doseringen. Det sker ingen eller en liten ackumulering av AUC och C_{max} , men tecken finns på lätt ackumulering av C_{12h} . Den absoluta biotillgängligheten för raltegravir har inte fastställts.

Raltegravir 1 200 mg en gång dagligen absorberas även snabbt med median t_{max} på omkring 1,5 till 2 timmar i fastande tillstånd och genererar en skarp absorptionstopp med en tendens till högre C_{max} i jämförelse med raltegravir två gånger dagligen (1 x 400 mg tablett två gånger dagligen). Dessutom, jämfört med formuleringen raltegravir 400 mg, så har formuleringen raltegravir 600 mg som används i doseringen 1 200 mg (2 x 600 mg) en gång dagligen en högre relativ biotillgänglighet (med 21 till 66%). Väl absorberade uppvisar bägge formuleringarna av raltegravir liknande systemisk farmakokinetik. Hos patienter var AUC_{0-24} vid steady state 53,7 $\mu M \cdot h$, C_{24} 75,6 nM och median t_{max} 1,50 timmar efter dosering med raltegravir 1 200 mg en gång dagligen.

Raltegravir 400 mg två gånger dagligen kan administreras med eller utan mat. Raltegravir administrerades utan hänsyn till mat i de pivotala säkerhets- och effektstudierna av hiv-positiva patienter. Administrering av multipla doser av raltegravir efter en måltid med måttlig fetthalt påverkade inte AUC för raltegravir i en kliniskt betydelsefull grad, ökningen var 13% jämfört med på fastande mage. Raltegravir C_{12h} var 66% högre och C_{max} var 5% högre efter en måltid med måttlig fetthalt jämfört med på fastande mage. Administrering av raltegravir efter en måltid med hög fetthalt ökade AUC och C_{max} ungefär 2-faldigt och C_{12h} 4,1-faldigt. Administrering av raltegravir efter en måltid med låg fetthalt minskade AUC och C_{max} med 46% respektive 52%. C_{12h} var i huvudsak oförändrat. Mat verkar öka den farmakokinetiska variabiliteten jämfört med fastande tillstånd.

Raltegravir 600 mg tabletter (2 x 600 mg en gång dagligen) kan administreras med eller utan mat. En effektstudie av förhållandet mellan raltegravir en gång dagligen och föda visade att 1 200 mg en gång dagligen hade liknande eller mindre födoeffekter när det studerades under måltider med hög och låg fetthalt, jämfört med 400 mg två gånger dagligen. Administrering av raltegravir 1 200 mg efter en måltid med låg fetthalt resulterade i sänkning av AUC_{0-last} med 42%, sänkning av C_{max} med 52% samt sänkning av C_{24h} med 16%. Administrering av en måltid med hög fetthalt resulterade i ökning av AUC_{0-last} med 1,9%, sänkning av C_{max} med 28% samt sänkning av C_{24h} med 12%.

Generellt sågs en betydande inter- och intra-personvariabilitet vad gäller farmakokinetiken för raltegravir. För C_{12h} som sågs i BENCHMRK 1 och 2, var variationskoefficienten (CV) för inter-personvariabiliteten = 212% och för intra-personvariabiliteten = 122%. Källor till variabilitet kan inkludera skillnader vad gäller samtidig administrering med mat och samtidig behandling med andra läkemedel.

Distribution

Raltegravir är bundet till humant plasmaprotein till cirka 83% inom koncentrationsintervallet 2-10 μM .

Raltegravir passerade med lätthet moderkakan hos råttor, men penetrerade inte hjärnan i någon märkbar utsträckning.

I två studier med hiv-1-infekterade patienter som behandlats med raltegravir 400 mg två gånger dagligen, kunde raltegravir lätt detekteras i cerebrospinalvätskan. I den första studien (n=18), var koncentrationen i cerebrospinalvätskan i median 5,8% (intervall 1 till 53,5%) av den motsvarande plasmakoncentrationen. I den andra studien (n=16) var koncentrationen i cerebrospinalvätskan i median 3% (intervall 1 till 61%) av den motsvarande plasmakoncentrationen. Dessa andelar i median är cirka 3 till 6 gånger lägre än den fria fraktionen raltegravir i plasma.

Metabolism och utsöndring

Den skenbara terminala halveringstiden för raltegravir är ungefär 9 timmar, med en kortare α fas halveringstid (~ 1 timme), vilken står för stora delar av AUC. Efter administrering av en peroral dos radiomärkt raltegravir utsöndrades cirka 51% och 32% av dosen i faeces respektive urinen. I faeces förekom enbart raltegravir, varav merparten troligen härrör från hydrolys av raltegravirglukuronid som utsöndrats i gallan enligt observationer i prekliniska djurmodeller. Två komponenter, raltegravir och raltegravirglukuronid, sågs i urinen, och svarade för cirka 9% respektive 23% av dosen. Den huvudsakliga cirkulerande beståndsdelen var raltegravir som svarade för cirka 70% av den totala radioaktiviteten. Den återstående radioaktiviteten i plasma härrörde från raltegravirglukuronid. Studier

som använder isoformselektiva kemiska hämmare och cDNA-uttryckta UDP-glukuronosyltransferaserna (UGT) visar att UGT1A1 är det huvudsakliga enzymet som svarar för bildandet av raltegravirglukuronid. Följaktligen indikerar data att den huvudsakliga mekanismen för clearance av raltegravir hos människor är UGT1A1-medierad glukuronidering.

UGT1A1-polymorfism

I en jämförelse av 30 försökspersoner med *28/*28-genotyp och 27 försökspersoner med vildtyps-genotyp, uppgick det geometriska medelvärdet av kvoten (90% CI) för AUC till 1,41 (0,96, 2,09) och det geometriska medelvärdet av kvoten för C_{12h} till 1,91 (1,43, 2,55). Dosjustering anses inte nödvändigt hos personer med reducerad UGT1A1 aktivitet på grund av genetisk polymorfism.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Baserat på en studie avseende formuleringsjämförelse hos friska frivilliga vuxna, har tuggetabletten och granulaten till oral suspension en högre oral biotillgänglighet jämfört med 400 mg tabletten. I denna studie medförde administrering av tuggetabletten tillsammans med en måltid med hög fetthalt till i genomsnitt 6% minskning av AUC, 62% minskning av C_{max} och 188% ökning av C_{12h} jämfört med administrering i fastande tillstånd. Administrering av tuggetabletten med en måltid med hög fetthalt påverkar inte farmakokinetiken för raltegravir i någon klinisk meningsfull grad och tuggetabletten kan administreras utan hänsyn till mat. Effekten av mat på granulat till oral suspension studerades inte.

Tabell 5 visar farmakokinetiska parametrar för 400 mg tabletten, tuggetabletten och granulaten till oral suspension uppdelat efter kroppsvikt.

Tabell 5

Farmakokinetiska parametrar för raltegravir IMPAACT P1066 enligt dosadministrering i avsnitt 4.2 (nyfödda barn exkluderade)

Kroppsvikt	Formulering	Dos	N*	Geometriskt medel (%CV†) AUC _{0-12hr} (µM*h)	Geometriskt medel (%CV†) C _{12hr} (nM)
≥25 kg	Filmdragerad tablett	400 mg två gånger dagligen	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Tuggetablett	Viktbaserad dosering, se doseringstabeller för tuggetabletten	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 till mindre än 25 kg	Tuggetablett	Viktbaserad dosering, se doseringstabeller för tuggetabletten	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 till mindre än 20 kg	Oral suspension	Viktbaserad dosering, se doseringstabell för granulat till oral suspension	19	24,5 (43%)	113 (69%)

*Antal patienter med utförliga farmakokinetiska (PK) resultat vid den finala rekommenderade dosen.
†Geometrisk variationskoefficient.

Äldre

Det fanns ingen kliniskt betydelsefull ålderseffekt på farmakokinetiken hos raltegravir i den studerade åldersgruppen som fått raltegravir 400 mg två gånger dagligen. Det fanns ingen kliniskt betydelsefull ålderseffekt på farmakokinetiken hos raltegravir i den åldersgrupp som studerades i ONCEMRK med raltegravir 1 200 mg (2 x 600 mg) en gång dagligen.

Kön, ras, etniskt ursprung och kroppsvikt

Inga kliniskt viktiga farmakokinetiska skillnader sågs på grund av kön, ras, etniskt ursprung eller kroppsvikt hos vuxna för raltegravir 400 mg två gånger dagligen och det konstaterades därför att det inte fanns någon kliniskt meningsfull effekt på farmakokinetiken hos raltegravir. För raltegravir

1 200 mg (2 x 600 mg) en gång dagligen kunde även analys av populationsfarmakokinetik visa att inverkan av kön, ras, etniskt ursprung eller kroppsvikt inte var kliniskt meningsfulla.

Nedsatt njurfunktion

Renalt clearance för det oförändrade läkemedlet är en mindre betydelsefull elimineringsväg. Hos vuxna sågs inga kliniskt viktiga farmakokinetiska skillnader mellan patienter med svår njursvikt och friska försökspersoner (se avsnitt 4.2 i produktresumén för 400 mg två gånger dagligen). Eftersom det inte är känt till vilken grad raltegravir är dialyserbart, bör dosering före dialys undvikas. Ingen studie på nedsatt njurfunktion har utförts med raltegravir 1 200 mg en gång dagligen, men baserat på resultat från 400 mg tabletten förväntas ingen kliniskt meningsfull effekt.

Nedsatt leverfunktion

Raltegravir elimineras huvudsakligen via glukuronidering i levern. Hos vuxna sågs inga kliniskt viktiga farmakokinetiska skillnader mellan patienter med måttlig leversvikt och friska försökspersoner. Effekten av svår leversvikt på farmakokinetiken hos raltegravir har inte studerats (se avsnitt 4.2 och 4.4 i produktresumén för 400 mg två gånger dagligen). Ingen studie på nedsatt leverfunktion har utförts med raltegravir 1 200 mg en gång dagligen, men baserat på resultat från 400 mg tabletten förväntas ingen kliniskt meningsfull effekt finnas vid mild och måttligt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska toxikologistudier, inkluderande gängse studier avseende allmäntoxicitet, upprepad dosering avseende toxicitet, genotoxicitet, utvecklingstoxicitet och juvenil toxicitet, har utförts med raltegravir på möss, råttor, hundar och kaniner. Effekter vid exponeringsnivåer betydligt högre än vid kliniska exponeringsnivåer visar inga särskilda risker för människa.

Mutagenicitet

Inga tecken på mutagenicitet eller genotoxicitet sågs i *in vitro* mikrobiella mutagenes (Ames)-tester, *in vitro*-tester av DNA-skador med alkalisk eluering eller i *in vitro*- och *in vivo*-studier av kromosomavvikelser.

Karcinogenicitet

En karcinogenicitetsstudie med raltegravir hos möss visade ingen karcinogen potential. Vid de högsta dosnivåerna, 400 mg/kg/dygn hos honor och 250 mg/kg/dygn hos handjur, var den systemiska exponeringen jämförbar med den vid en terapeutisk dos om 1 200 mg en gång dagligen. Hos råttor sågs tumörer (skivepitelkarinom) i nos/nasofarynx vid 300 och 600 mg/kg/dygn hos honråttor och vid 300 mg/kg/dygn hos hanråttor. Denna neoplasia kan bero på lokal deposition och/eller aspiration av läkemedel i nosens/nasofarynx slemhinna under oral tillförsel via sond med kronisk irritation och inflammation som följd; fyndet är troligtvis av begränsad betydelse för den avsedda kliniska användningen. Vid dosnivåer där ingen negativ effekt sågs (NOAEL), var den systemiska exponeringen jämförbar med den vid en terapeutisk dos om 1 200 mg en gång dagligen. Gängse genotoxicitetsstudier för bedömning av mutagenicitet och klastogenicitet var negativa.

Utvecklingstoxicitet

Raltegravir var inte teratogent i studier avseende utvecklingstoxicitet på råttor och kaniner. En lätt ökning av incidensen av övertaliga revben, en variant i den normala utvecklingsprocessen, sågs hos råttfoster vars mödrar hade exponerats för raltegravir vid cirka 4,4 gånger human exponering vid den rekommenderade dosen för människa (RHD) baserat på $AUC_{0-24\text{ h}}$. Inga utvecklingseffekter sågs vid 3,4 gånger human exponering vid RHD. Likartade effekter sågs inte hos kaniner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

- Mikrokristallin cellulosa
- Hypromellos 2910
- Magnesiumstearat
- Kroscarmellosnatrium

Filmdragering

- Laktosmonohydrat
- Hypromellos 2910
- Titandioxid
- Triacetin
- Gul järnoxid
- Svart järnoxid

Tabletten kan även innehålla spår av karnaubavax.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara burken med torkmedlet väl tillsluten. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnsäker polypropenförslutning, induktionsförsegling och torkmedel av kiselgel.

Två förpackningsstorlekar finns tillgängliga: 1 burk med 60 tabletter och ett multipack innehållande 180 tabletter (3 burkar med 60 tabletter vardera).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 20 december 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 14 maj 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ISENTRESS 25 mg tuggtabletter
ISENTRESS 100 mg tuggtabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tuggtablett innehåller 25 mg raltegravir (som kalium).
Varje tuggtablett innehåller 100 mg raltegravir (som kalium).

Hjälpämnen med känd effekt 25 mg

Varje tuggtablett innehåller upp till 0,54 mg fruktos, upp till 0,47 mg aspartam (E 951), 3,5 mg sackaros och 1,5 mg sorbitol (E 420).

Hjälpämnen med känd effekt 100 mg

Varje tuggtablett innehåller upp till 1,07 mg fruktos, 0,93 mg aspartam (E 951), 7 mg sackaros och 2,9 mg sorbitol (E 420).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tuggtablett

Tuggtablett 25 mg

Ljusgul, rund tuggtablett med MSD företagslogotyp på ena sidan och "473" på andra sidan.

Tuggtablett 100 mg

Ljust orangefärgad, ovalformad tuggtablett, skårad på båda sidor med MSD företagslogotyp och "477" på ena sidan och utan inskription på andra sidan.
Tabletten kan delas i två lika stora 50 mg doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ISENTRESS är indicerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av humant immunbristvirus (hiv-1)-infektion (se avsnitt 4.2, 4.4, 5.1 och 5.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av att behandla hiv-infektion.

Dosering

ISENTRESS ska användas i kombination med andra aktiva antiretrovirala läkemedel (ART) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Den maximala dosen av tuggtablett är 300 mg två gånger dagligen.

Eftersom formuleringarna har olika farmakokinetiska profiler ska varken tuggtablett eller granulaten till oral suspension ersättas med 400 mg tablett eller 600 mg tablett (se avsnitt 5.2). Tuggtablett och granulaten till oral suspension har inte studerats hos hiv-infekterade ungdomar (12 till 18 år) eller vuxna.

Pediatrik population

Barn som väger minst 11 kg: den maximala viktbaserade dosen av tuggtablett är 300 mg två gånger dagligen enligt tabell 1 och 2. Tuggtabletterna finns tillgängliga i styrkorna 25 mg och skårad 100 mg. Se avsnitt 5.2 beträffande de begränsade uppgifter dessa dosrekommendationer är baserade på.

Tabell 1

Rekommenderad dos* av ISENTRESS tuggtabletter för pediatrika patienter som väger minst 25 kg

Kroppsvikt (kg)	Dos	Antal tuggtabletter
25 till mindre än 28	150 mg två gånger dagligen	1,5 x 100 mg [†] två gånger dagligen
28 till mindre än 40	200 mg två gånger dagligen	2 x 100 mg två gånger dagligen
Minst 40	300 mg två gånger dagligen	3 x 100 mg två gånger dagligen

*Den viktbaserade dosrekommendationen för tuggtablett är baserad på cirka 6 mg/kg/dos två gånger dagligen (se avsnitt 5.2).
[†]100 mg tuggtablett kan delas i två lika stora 50 mg doser. Delning av tablett bör dock undvikas om möjligt.

För patienter vid minst 4 veckors ålder och som väger mellan 3 kg till mindre än 25 kg: Viktbaserad dosering enligt Tabell 2.

För patienter som väger mellan 11 och 20 kg kan antingen tuggtablett eller den orala suspensionen användas enligt Tabell 2. Patienter kan fortsätta med den orala suspensionen så länge som de väger mindre än 20 kg. Se Tabell 2 för lämplig dosering (se avsnitt 5.1).

Tabell 2

Rekommenderad dos* av ISENTRESS granulat till oral suspension och tuggtabletter för pediatrika patienter som är minst 4 veckor och väger 3 till 25 kg

Kroppsvikt (kg)	Volym (dos) suspension att administrera	Antal tuggtabletter
3 till mindre än 4	2,5 ml (25 mg) två gånger dagligen	
4 till mindre än 6	3 ml (30 mg) två gånger dagligen	
6 till mindre än 8	4 ml (40 mg) två gånger dagligen	
8 till mindre än 11	6 ml (60 mg) två gånger dagligen	
11 till mindre än 14 [†]	8 ml (80 mg) två gånger dagligen	3 x 25 mg två gånger dagligen
14 till mindre än 20 [†]	10 ml (100 mg) två gånger dagligen	1 x 100 mg två gånger dagligen
20 till mindre än 25		1,5 x 100 mg [‡] två gånger dagligen

*Den viktbaserade dosrekommendationen för tuggtablett och oral lösning i 10 ml vatten är baserad på cirka 6 mg/kg/dos två gånger dagligen (se avsnitt 5.2).
[†]För vikt mellan 11 och 20 kg kan båda formuleringarna användas.
Observera: tuggtablett finns tillgänglig som tablett om 25 mg och 100 mg.
[‡]100 mg tuggtablett kan delas i två lika stora 50 mg doser.
Delning av tablett bör dock undvikas om möjligt.

Inga data finns tillgängliga gällande för tidigt födda. Användning av ISENTRESS rekommenderas inte hos för tidigt födda.

Patienter bör instrueras att ha inplanerade besök då dosen av ISENTRESS bör justeras i samband med att barnet växer.

Ytterligare formuleringar och styrkor finns tillgängliga

ISENTRESS finns även tillgänglig som 400 mg tablett samt som granulat till oral suspension. Se produktresuméerna för 400 mg tablett och granulat till oral suspension för ytterligare doseringsinformation.

Säkerhet och effekt av raltegravir hos för tidigt födda (<37:e graviditetsveckan) och nyfödda med låg födelsevikt (<2 000 g) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga för denna population och inga dosrekommendationer kan göras.

ISENTRESS finns även tillgänglig för vuxna och pediatrika patienter (som väger minst 40 kg) som en 600 mg tablett vilken administreras som 1 200 mg en gång dagligen (två 600 mg tabletter) för behandlingsnaiva patienter eller patienter som är virologiskt suppresserade vid en initial behandling med ISENTRESS 400 mg två gånger dagligen. Se produktresuméerna för 600 mg tablett för ytterligare information avseende dosering.

Äldre

Det finns begränsad erfarenhet av användning av raltegravir hos äldre (se avsnitt 5.2). ISENTRESS bör därför användas med försiktighet hos denna population.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Säkerheten och effekten av raltegravir har inte fastställts hos patienter med allvarliga underliggande leversjukdomar. ISENTRESS bör därför användas med försiktighet hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Oral användning.

ISENTRESS tuggtabletter kan administreras med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Patienten ska informeras om att aktuell antiretroviral behandling inte botar hiv och inte har visats förhindra överföring av hiv till andra personer genom blodkontakt.

Raltegravir har en relativt låg genetisk barriär mot resistens. Därför bör raltegravir, där så är möjligt, administreras tillsammans med två aktiva ART för att minimera risken för potentiell virologisk svikt och utveckling av resistens (se avsnitt 5.1).

För behandlingsnaiva patienter är kliniska studiedata gällande användning av raltegravir begränsade till användning i kombination med två nukleotida omvända transkriptashämmare (NRTI) (emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat).

Depression

Depression inklusive suicidal tankar och suicidal beteende har rapporterats, speciellt hos patienter med depression eller psykiatrisk sjukdom i anamnesen. Försiktighet bör iaktas hos patienter med depression eller psykiatrisk sjukdom i anamnesen.

Nedsatt leverfunktion

Säkerheten och effekten av raltegravir har inte fastställts hos patienter med allvarliga underliggande leversjukdomar. Raltegravir bör därför användas med försiktighet hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med en tidigare existerande leverdysfunktion, inkluderande kronisk hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad frekvens av abnormaliteter av leverfunktionen och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom, ska man hos sådana patienter överväga om behandlingen ska avbrytas eller avslutas.

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper ökad risk för svåra och potentiellt dödliga leverbiverkningar.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling. Patienter ska rådask att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsbehandling kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättandet av antiretroviral kombinationsbehandling. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner samt pneumoni orsakat av *Pneumocystis jiroveci* (tidigare kallat *Pneumocystis carinii*). Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering, dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Antacida

Samtidig administrering av raltegravir med antacida innehållande aluminium och magnesium resulterade i en sänkning av plasmakoncentrationen av raltegravir. Samtidig administrering av raltegravir med antacida innehållande aluminium och/eller magnesium rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Rifampicin

Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av raltegravir med starka inducerare av uridindifosfat glukuronosyltransferas (UGT) 1A1 (t ex rifampicin). Rifampicin sänker plasmakoncentrationen av raltegravir. Påverkan på effekten av raltegravir är inte känd. Om samtidig administrering med rifampicin inte går att undvika, kan en fördubbling av dosen av raltegravir övervägas hos vuxna. Uppgifter saknas för vägledning för samtidig administrering av raltegravir med rifampicin hos patienter yngre än 18 år (se avsnitt 4.5).

Myopati och rabdomyolys

Myopati och rabdomyolys har rapporterats. Försiktighet ska iakttas hos patienter som tidigare haft myopati eller rabdomyolys eller som har predisponerande faktorer inklusive andra läkemedel som förknippas med dessa tillstånd (se avsnitt 4.8).

Svåra hud- och överkänslighetsreaktioner

Svåra, potentiellt livshotande och fatala fall av hudreaktioner har rapporterats hos patienter som tagit raltegravir, i de flesta fall tillsammans med andra läkemedel som associeras med dessa reaktioner. Dessa rapporter inkluderar fall av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Överkänslighetsreaktioner har också rapporterats som kännetecknas av hudutslag, allmänpåverkan och ibland organdysfunktion, inkluderande leverinsufficiens. Avbryt omedelbart behandlingen med raltegravir och andra misstänkta läkemedel om tecken eller symtom på svåra hud- eller överkänslighetsreaktioner utvecklas (inklusive, men inte begränsat till, svåra hudutslag eller hudutslag tillsammans med feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel- eller ledvärk, blåsor, sår i munnen, konjunktivit, ansiktsödem, hepatit, eosinofili, angioödem). Klinisk status inkluderande leveraminotransferaser ska övervakas och lämplig behandling sättas in. Fördröjd utsättning av raltegravir eller andra misstänkta läkemedel efter att svåra hudutslag utvecklats kan leda till en livshotande reaktion.

Utslag

Utslag förekom oftare hos behandlingserfarna patienter som fick behandlingar innehållande raltegravir och darunavir, jämfört med patienter som behandlades med raltegravir utan darunavir eller darunavir utan raltegravir (se avsnitt 4.8).

Tuggtabletter 25 mg

Fruktos

Detta läkemedel innehåller upp till 0,54 mg fruktos per tablett. Fruktos kan vara skadligt för tänderna.

Sorbitol

Detta läkemedel innehåller upp till 1,5 mg sorbitol (E 420) per tablett. Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

Aspartam

Detta läkemedel innehåller aspartam (E 951), en fenylalaninkälla. Varje tuggtablett om 25 mg innehåller upp till 0,47 mg aspartam motsvarande upp till 0,05 mg fenylalanin. Det kan vara skadligt för patienter med fenylketonuri.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Sackaros

Detta läkemedel innehåller upp till 3,5 mg sackaros i varje tuggtablett om 25 mg. Sackaros kan vara skadligt för tänderna. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukosgalaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Tuggtabletter 100 mg

Fruktos

Detta läkemedel innehåller upp till 1,07 mg fruktos per tablett. Fruktos kan vara skadligt för tänderna.

Sorbitol

Detta läkemedel innehåller upp till 2,9 mg sorbitol (E 420) per tablett. Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

Aspartam

Detta läkemedel innehåller aspartam (E 951), en fenylalaninkälla. Varje tuggtablett om 100 mg innehåller upp till 0,93 mg aspartam motsvarande upp till 0,10 mg fenylalanin. Det kan vara skadligt för patienter med fenylketonuri.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Sackaros

Detta läkemedel innehåller upp till 7 mg sackaros i varje tuggtablett om 100 mg. Sackaros kan vara skadligt för tänderna. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukosgalaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-studier indikerar att raltegravir inte är ett substrat av cytokrom P450-enzymerna (CYP), inte hämmar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A, inte hämmar UDP-glukuronosyltransferaserna (UGT) 1A1 och 2B7, inte inducerar CYP3A4 och inte hämmar P-glykoproteinmedierad transport. Baserat på dessa uppgifter förväntas raltegravir inte påverka farmakokinetiken hos läkemedel som är substrat av dessa enzymer eller P-glykoprotein.

Baserat på *in vivo*- och *in vitro*-studier, elimineras raltegravir huvudsakligen genom metabolism via UGT1A1-medierad glukuronidering.

En betydande inter- och intra-personvariabilitet vad gäller farmakokinetiken har setts med raltegravir.

Effekten av raltegravir på farmakokinetiken hos andra läkemedel

I interaktionsstudier hade raltegravir ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken hos etravirin, maravirok, tenofovirdisoproxilfumarat, hormonella antikonceptionsmedel, metadon, midazolam eller boceprevir.

I vissa studier har samtidig administrering av raltegravir med darunavir resulterat i en liten minskning i plasmakoncentrationen av darunavir, mekanismen för denna effekt är inte känd. Effekten av raltegravir på plasmakoncentrationen av darunavir förefaller dock inte vara kliniskt betydelsefull.

Effekten av andra läkemedel på farmakokinetiken hos raltegravir

Då raltegravir i huvudsak metaboliseras via UGT1A1, bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering av raltegravir med potenta UGT1A1-inducerare (t ex rifampicin). Rifampicin sänker plasmakoncentrationen av raltegravir. Påverkan på effekten av raltegravir är inte känd. Om samtidig administrering med rifampicin inte går att undvika kan dock en fördubbling av dosen av raltegravir övervägas hos vuxna. Uppgifter saknas för vägledning för samtidig administrering av raltegravir med rifampicin hos patienter yngre än 18 år (se avsnitt 4.4). Påverkan av andra starka inducerare av läkemedelsmetaboliserande enzymer, såsom fenytoin och fenobarbital, på UGT1A1 är inte känd. Andra mindre potenta inducerare (t ex efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoider, johannesört eller pioglitazon) kan användas med den rekommenderade dosen av raltegravir.

Samtidig administrering av raltegravir med läkemedel som är kända för att vara potenta UGT1A1-hämmare (t ex atazanavir) kan öka plasmanivåerna av raltegravir. Även mindre potenta UGT1A1-hämmare (t ex indinavir, saquinavir) kan öka plasmanivåerna av raltegravir, dock i mindre omfattning jämfört med atazanavir. Vidare kan tenofovirdisoproxilfumarat öka plasmanivåerna av raltegravir, mekanismen för denna effekt är dock inte känd (se tabell 3). I de kliniska studierna använde en stor del av patienterna atazanavir och/eller tenofovirdisoproxilfumarat, vilka båda är läkemedel som resulterar i ökning av plasmanivåerna för raltegravir, i optimerad bakgrundsterapi. Den säkerhetsprofil som sågs hos patienter som använde atazanavir och/eller tenofovirdisoproxilfumarat var generellt likartad den som sågs hos patienter som inte använde dessa läkemedel. Dosjustering krävs därför inte.

Samtidig administrering av raltegravir med antacida som innehåller divalenta metallkationer kan genom katering minska absorptionen av raltegravir, vilket resulterar i en sänkning av plasmakoncentrationen av raltegravir. Intag av ett antacidum innehållande aluminium och magnesium inom sex timmar efter administrering av raltegravir sänkte signifikant plasmakoncentrationen av raltegravir. Därför rekommenderas inte samtidig administrering av raltegravir med antacida som innehåller aluminium och/eller magnesium. Samtidig administrering av raltegravir med ett antacidum innehållande kalciumkarbonat sänkte plasmakoncentrationen av raltegravir, denna interaktion anses dock inte vara kliniskt betydelsefull. Ingen dosjustering krävs därför när raltegravir administreras samtidigt med antacida innehållande kalciumkarbonat.

Samtidig administrering av raltegravir med andra läkemedel som ökar magsäckens pH (t ex omeprazol och famotidin) kan öka absorptions hastigheten av raltegravir och resultera i ökade plasmanivåer av raltegravir (se tabell 3). I fas III-studier var säkerhetsprofiler jämförbara för undergruppen av patienter som behandlades med protonpumpshämmare eller H₂-antagonister med de som inte använde dessa antacida. Ingen dosjustering krävs därför vid användning av protonpumpshämmare eller H₂-antagonister.

Samtliga interaktionsstudier har utförts hos vuxna.

Tabell 3
Farmakokinetiska interaktionsdata hos vuxna

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL		
<i>Proteashämmare (PI)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↑ 41% raltegravir C _{12h} ↑ 77% raltegravir C _{max} ↑ 24% (UGT1A1 hämning)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 24% raltegravir C _{12h} ↓ 55% raltegravir C _{max} ↓ 18% (UGT1A1 induktion)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir.
<i>Icke-nukleosida omvända transkriptashämmare (NNRTI)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg en gång dagligen)	raltegravir AUC ↓ 36% raltegravir C _{12h} ↓ 21% raltegravir C _{max} ↓ 36% (UGT1A1 induktion)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir.
etravirin (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C _{12h} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (UGT1A1 induktion) etravirin AUC ↑ 10% etravirin C _{12h} ↑ 17% etravirin C _{max} ↑ 4%	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller etravirin.
<i>Nukleosida/nukleotida omvända transkriptashämmare</i>		
tenofovirdisoproxilfumarat (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↑ 49% raltegravir C _{12h} ↑ 3% raltegravir C _{max} ↑ 64% (mekanismen för interaktionen är inte känd) tenofovir AUC ↓ 10% tenofovir C _{24h} ↓ 13% tenofovir C _{max} ↓ 23%	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller tenofovirdisoproxilfumarat.
<i>CCR5-hämmare</i>		
maravirok (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C _{12h} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (mekanismen för interaktionen är inte känd) maravirok AUC ↓ 14% maravirok C _{12h} ↓ 10% maravirok C _{max} ↓ 21%	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller maravirok.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
VIRUSHÄMMANDE LÄKEMEDEL MOT HCV		
<i>NS3/4A proteashämmare (PI)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg en gång dagligen)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C _{12h} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↑ 11% (mekanismen för interaktionen är inte känd)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller boceprevir.
ANTIMIKROBIELLA LÄKEMEDEL		
<i>Läkemedel mot mykobakterier</i>		
rifampicin (raltegravir 400 mg en gång dagligen)	raltegravir AUC ↓ 40% raltegravir C _{12h} ↓ 61% raltegravir C _{max} ↓ 38% (UGT1A1 induktion)	Rifampicin minskar plasmanivåerna av raltegravir. Då samtidig administrering av raltegravir med rifampicin inte går att undvika, kan en fördubbling av dosen av ISENTRESS övervägas (se avsnitt 4.4).
SEDERANDE LÄKEMEDEL		
midazolam (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	midazolam AUC ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller midazolam. Dessa resultat tyder på att raltegravir inte är en inducerare eller hämmare av CYP3A4. Raltegravir förväntas således inte påverka farmakokinetiken för läkemedel som är substrat av CYP3A4.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
ANTACIDA INNEHÅLLANDE METALLKATJON		
antacidum innehållande aluminium- och magnesiumhydroxid (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 49% raltegravir C _{12h} ↓ 63% raltegravir C _{max} ↓ 44% <u>2 timmar före raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C _{12h} ↓ 56% raltegravir C _{max} ↓ 51% <u>2 timmar efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C _{12h} ↓ 57% raltegravir C _{max} ↓ 24% <u>6 timmar före raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13% raltegravir C _{12h} ↓ 50% raltegravir C _{max} ↓ 10% <u>6 timmar efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11% raltegravir C _{12h} ↓ 49% raltegravir C _{max} ↓ 10% (kelering av metallkatjoner)	Antacida innehållande aluminium och magnesium sänker plasmakoncentrationen av raltegravir. Samtidig administrering av raltegravir med antacida innehållande aluminium och/eller magnesium rekommenderas inte.
antacidum innehållande kalciumkarbonat (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C _{12h} ↓ 32% raltegravir C _{max} ↓ 52% (kelering av metallkatjoner)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir.
Övriga METALLKATJONER		
Järnsalter	Förväntat: raltegravir AUC ↓ (kelering av metallkatjoner)	Samtidigt intag av järnsalter förväntas minska plasmakoncentrationen av raltegravir; intag av järnsalter minst två timmar från administrering av raltegravir kan begränsa denna effekt.
H2-BLOCKERARE OCH PROTONPUMPSHÄMMARE		
omeprazol (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C _{12h} ↑ 24% raltegravir C _{max} ↑ 51% (ökad löslighet)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
famotidin (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C _{12h} ↑ 6% raltegravir C _{max} ↑ 60% (ökad löslighet)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir.
HORMONELLA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
etinylöstradiol norelgestromin (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	etinylöstradiol AUC ↓ 2% etinylöstradiol C _{max} ↑ 6% norelgestromin AUC ↑ 14% norelgestromin C _{max} ↑ 29%	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller hormonella antikonceptionsmedel (östrogen- och/eller progesteronbaserad).
OPIOIDER		
metadon (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller metadon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av raltegravir tuggtabletter hos gravida kvinnor. En stor mängd data från gravida kvinnor som exponerats för raltegravir 400 mg två gånger dagligen under första trimestern (mer än 1 000 prospektiva graviditeter) tyder inte på någon missbildningstoxicitet. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). En måttlig mängd data från gravida kvinnor som exponerats för raltegravir 400 mg två gånger dagligen under andra och/eller tredje trimestern (mellan 300-1 000 prospektiva graviditeter) tyder inte på någon ökad risk för foster/neonatal toxicitet.

Raltegravir tuggtabletter ska användas under graviditet endast om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken för fostret. Se avsnitt 4.2 om rekommenderad dosering.

Antiretroviralt graviditetsregister

Ett antiretroviralt graviditetsregister har upprättats i syfte att följa patienter och foster i samband med oavsiktligt intag av raltegravir. Läkare uppmanas att anmäla patienter till detta register.

Djurdata såväl som klinisk erfarenhet hos gravida kvinnor bör som regel tas i beaktande för att bestämma säkerheten för fostret i avgörandet om användning av antiretrovirala läkemedel för behandling av hiv-infektion hos gravida kvinnor och följaktligen för att minska risken för vertikal överföring av hiv till den nyfödda.

Amning

Raltegravir/metaboliter utsöndras i bröstmjölk i sådan mängd att det troligen påverkar det nyfödda barnet/spädbarnet. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att metaboliter från raltegravir utsöndras i mjölk (angående detaljer, se 5.3).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

För att undvika överföring av hiv rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

Ingen effekt har setts på hanars och honors fertilitet hos råttor vid doser upp till 600 mg/kg/dag vilket resulterade i 3-faldig högre exponering än exponeringen vid den rekommenderade dosen till människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yrsel har rapporterats hos vissa patienter under behandlingar innehållande raltegravir. Yrsel kan påverka vissa patienters förmåga att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

I randomiserade kliniska studier administrerades raltegravir 400 mg två gånger dagligen i kombination med fasta eller optimerade bakgrundsbehandlingar till behandlingsnaiva (N=547) och behandlingserfarna (N=462) vuxna patienter i upp till 96 veckor. Ytterligare 531 behandlingsnaiva vuxna har fått raltegravir 1 200 mg en gång dagligen tillsammans med emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat i upp till 96 veckor. Se avsnitt 5.1.

De vanligast rapporterade biverkningarna under behandlingen var huvudvärk, illamående och buksmärta. De vanligast rapporterade allvarliga biverkningarna var immunrekonstitutionssyndrom och utslag. Andelen som avbröt behandling med raltegravir på grund av biverkningar var 5% eller mindre i kliniska studier.

Rabdomyolys har rapporterats som en mindre vanlig allvarlig biverkan efter godkännandet av läkemedlet och vid användning av raltegravir 400 mg två gånger dagligen.

Tabell över biverkningar

Biverkningar, som av prövarna bedömdes vara kausalt relaterade till raltegravir (ensamt eller i kombination med annan ART), liksom biverkningar som faststälts efter godkännandet av läkemedlet, visas nedan per systemorganklass. Frekvenserna definieras som vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar Raltegravir (ensamt eller i kombination med annan ART)
Infektioner och infestationer	mindre vanliga	genital herpes, follikulit, magtarmkatarr, herpes simplex, herpes virus infektion, herpes zoster, influensa, lymfkörtelabscess, molluscum contagiosum, nasofaryngit, övre luftvägsinfektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	mindre vanliga	hudpapillom
Blodet och lymfsystemet	mindre vanliga	anemi, järnbristanemi, lymfkörtelsmärta, lymfadenopati, neutropeni, trombocytopeni
Immunsystemet	mindre vanliga	immunrekonstitutionssyndrom, överkänslighet för läkemedel, överkänslighet

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar Raltegravir (ensamt eller i kombination med annan ART)
Metabolism och nutrition	vanliga mindre vanliga	minskad aptit kakexi, diabetes mellitus, dyslipidemi, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hyperlipidemi, polyfagi, ökad aptit, polydipsi, kropps fettsubbning
Psykiska störningar	vanliga mindre vanliga	onormala drömmar, insomni, mardrömmar, onormalt beteende, depression mentala störningar, suicidförsök, oro, förvirringstillstånd, nedstämdhet, djup depression, svårigheter att vidmakthålla sömnen, humörförändringar, panikattacker, sömnstörningar, suicidala tankar, suicidalt beteende (speciellt hos patienter med psykiatrisk sjukdom i anamnesen)
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga mindre vanliga	yrsel, huvudvärk, psykomotorisk hyperaktivitet minnesförlust, karpaltunnelsyndrom, kognitiva störningar, bristande uppmärksamhet, postural yrsel, dysgeusi, hypersomnia, hypoestesi, letargi, minnesproblem, migrän, perifer neuropati, parestesi, somnolens, spänningshuvudvärk, tremor, dålig sömnkvalitet
Ögon	mindre vanliga	synnedsättning
Öron och balansorgan	vanliga mindre vanliga	vertigo tinnitus
Hjärtat	mindre vanliga	palpitationer, sinusbradykardi, ventrikulära extrasystole
Blodkärl	mindre vanliga	värmevallningar, hypertension
Andningsvägar, bröstorga och mediastinum	mindre vanliga	dysfoni, epistaxis, nästäppa
Magtarmkanalen	vanliga mindre vanliga	buksvullnad, buksmärta, diarré, flatulens, illamående, kräkningar, dyspepsi gastrit, obehag från buken, övre buksmärta, bukömhet, anorektalt obehag, förstoppning, muntorrhet, epigastriska besvär, eroderande duodenit, rapningar, gastroesofagal refluxsjukdom, gingivit, glossit, sväljningssmärter, akut pankreatit, peptiskt sår, rektala blödningar
Lever och gallvägar	mindre vanliga	hepatit, leversteatos, alkoholinducerad hepatit, leversvikt

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar Raltegravir (ensamt eller i kombination med annan ART)
Hud och subkutan vävnad	vanliga mindre vanliga	utslag akne, alopeci, akneliknande dermatit, torr hud, erytem, avmagrat ansikte, hyperhidros, lipoatrofi, förvärvad lipodystrofi, lipohypertrofi, nattliga svettningar, prurigo, klåda, generell klåda, makulära utslag, makulopapulära utslag, kliande utslag, hudlesion, nässelutslag, xeroderma, Stevens-Johnsons syndrom, läkemedelsutlösta hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	mindre vanliga	artralgi, artrit, ryggsmärta, flanksmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi, nacksmärta, osteopeni, smärta i extremiteter, seninflammation, rabdomyolys
Njurar och urinvägar	mindre vanliga	njursvikt, nefrit, njursten, nokturi, njurcysta, njurfunktionsnedsättning, tubulo-interstitiell nefrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	mindre vanliga	erektil dysfunktion, gynekomasti, menopausala symtom
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	vanliga mindre vanliga	asteni, trötthet, feber obehag i bröstet, frossa, ansiktsödem, ökad fettvävnad, nervositet, obehagskänsla, submandibulär tumör, perifert ödem, smärta
Undersökningar	vanliga mindre vanliga	förhöjt alaninaminotransferas, atypiska lymfocyter, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjda blodtriglycerider, förhöjt lipas, förhöjd halt av pankreasamylas i blod minskat absolut neutrofilantal, förhöjt alkaliskt fosfatas, sänkt blodalbumin, förhöjt blodamylas, förhöjt blodbilirubin, förhöjt blodkolesterol, förhöjt blodkreatinin, förhöjt blodglukos, förhöjt ureakväve i blodet, förhöjt kreatinfosfokinas, förhöjt blodfasteglukos, närvaro av glukos i urinen, förhöjt HDL-kolesterol, förhöjt INR (international normalised ratio), förhöjt LDL-kolesterol, minskat antal blodplättar, förekomst av röda blodkroppar i urinen, ökat midjeomfång, viktuppgång, minskat antal vita blodkroppar
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	mindre vanliga	oavsiktlig överdosering

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förekomst av cancer rapporterades hos behandlingserfarna och behandlingsnaiva patienter som påbörjade behandling med raltegravir tillsammans med andra antiretrovirala läkemedel. Typerna och svårighetsgraderna av de specifika cancersjukdomarna var som man kan förvänta i en population med svår immunbrist. Risken för uppkomst av cancer var i dessa studier likartad i de grupper som fick raltegravir och i de grupper som fick jämförelseläkemedel.

Onormala kreatinkinasvärden, grad 2-4, sågs hos patienter som behandlades med raltegravir. Myopati och rabdomyolys har rapporterats. Försiktighet ska iakttas hos patienter som tidigare haft myopati eller rabdomyolys eller som har predisponerande faktorer inklusive andra läkemedel som förknippas med dessa tillstånd (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, främst hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av dessa är okänd (se avsnitt 4.4).

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

För var och en av de följande kliniska biverkningarna, fanns det minst en allvarlig förekomst: genital herpes, anemi, immunrekonstitutionssyndrom, depression, mental störning, suicidförsök, gastrit, hepatit, njursvikt, oavsiktlig överdosering.

I kliniska studier med behandlingserfarna patienter var utslag, oavsett orsak, vanligare vid behandlingar som innehöll raltegravir och darunavir jämfört med behandlingar med raltegravir utan darunavir eller darunavir utan raltegravir. Utslag som av prövare bedömdes att vara läkemedelsrelaterade förekom i samma frekvens. Frekvensen av utslag justerat för exponering (samtliga orsaker) var 10,9, 4,2 respektive 3,8 per 100 patientår (PYR); och för läkemedelsrelaterade utslag 2,4, 1,1 respektive 2,3 per 100 PYR. Utslagen som observerades i kliniska studier var milda till måttliga i svårighetsgrad och resulterade inte i utsättande av behandling (se avsnitt 4.4).

Patienter med samtidig infektion av hepatit B och/eller hepatit C-virus

I kliniska studier med raltegravir i kombination med andra läkemedel mot hiv-1 hade 79 patienter samtidig infektion av hepatit B, 84 patienter samtidig infektion av hepatit C och 8 patienter samtidig infektion av hepatit B och C. Generellt sett var säkerhetsprofilen för raltegravir hos patienter med samtidig infektion av hepatit B- och/eller hepatit C-virus likartad den för patienter utan samtidig infektion av hepatit B- och/eller hepatit C-virus, även om frekvensen onormala ASAT- och ALAT-värden var något högre i undergruppen med samtidig infektion av hepatit B- och/eller hepatit C-virus.

Hos behandlingserfarna patienter sågs vid vecka 96 onormala laboratorievärden (grad 2 eller högre, som utgjorde en försämring av grad jämfört med utgångsvärdet för ASAT, ALAT eller totalt bilirubin) hos 29%, 34% respektive 13% av patienterna som behandlats med raltegravir och som hade samtidig infektion, jämfört med 11%, 10% respektive 9% av övriga patienter som behandlats med raltegravir. Hos behandlingsnaiva patienter sågs vid vecka 240 onormala laboratorievärden, grad 2 eller högre, som utgjorde en försämring av graden jämfört med utgångsvärdet för ASAT, ALAT eller totalt bilirubin hos 22%, 44% respektive 17% av patienterna som behandlats med raltegravir och som hade samtidig infektion, jämfört med 13%, 13% respektive 5% av övriga patienter som behandlats med raltegravir.

Pediatrik population

Barn och ungdomar mellan 2 till 18 år

I IMPAACT P1066 har raltegravir i kombination med andra antiretrovirala läkemedel studerats hos 126 antiretrovirala behandlingserfarna hiv-1-infekterade barn och ungdomar 2 till 18 år gamla (se avsnitt 5.1 och 5.2). Av de 126 patienterna fick 96 den rekommenderade dosen av raltegravir.

Hos dessa 96 barn och ungdomar var frekvens, typ och allvarlighetsgrad av läkemedelsrelaterade biverkningar fram till vecka 48 jämförbara med de som observerats hos vuxna.

En patient fick läkemedelsrelaterade kliniska biverkningar såsom psykomotorisk hyperaktivitet grad 3, onormalt beteende och insomni, en patient fick läkemedelsrelaterat allvarligt allergiskt utslag grad 2.

En patient fick läkemedelsrelaterade laboratorieavvikelser, ASAT grad 4 och ALAT grad 3, vilka betraktades som allvarliga.

Spädbarn och småbarn mellan 4 veckor till yngre än 2 år

I IMPAACT P1066 har raltegravir i kombination med andra antiretrovirala läkemedel även studerats hos 26 hiv-1-infekterade spädbarn och småbarn som var 4 veckor till yngre än 2 år (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Hos dessa 26 spädbarn och småbarn var frekvens, typ och allvarlighetsgrad av läkemedelsrelaterade biverkningar fram till vecka 48 jämförbara med de som observerats hos vuxna.

En patient fick allvarliga läkemedelsrelaterade allergiska utslag (grad 3) som resulterade i avbruten behandling.

Hiv-1 exponerade nyfödda barn

De spädbarn som inkluderades i IMPAACT P1110 (se avsnitt 5.2) var åtminstone 37 graviditetsveckor och vägde minst 2 kg. Sexton (16) nyfödda barn fick 2 doser av Isentress under de första 2 levnadsveckorna och 26 nyfödda barn fick daglig dosering under 6 veckor; samtliga följdes under 24 veckor. Det förekom inga läkemedelsrelaterade kliniska biverkningar, men tre läkemedelsrelaterade laboriemässiga biverkningar observerades (en övergående neutropeni av grad 4 hos en patient som fick zidovudin för att förhindra överföring från mamma till foster (PMTCT) och två förhöjningar av bilirubin (en grad 1 och en grad 2) vilka ansågs icke-allvarliga och inte krävde specifikt riktad terapi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Ingen specifik information finns tillgänglig beträffande behandling vid överdosering med raltegravir.

I händelse av överdosering är det rimligt att vidta understödande åtgärder, t ex att avlägsna icke-absorberat material från magtarmkanalen, inrätta klinisk övervakning (inklusive elektrokardiogram) samt initiera understödande behandling om så behövs. Det bör beaktas att raltegravir i klinisk användning tillhandahålls som kaliumsalt. I vilken utsträckning raltegravir kan dialyseras är inte känt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antivirala läkemedel för systemiskt bruk, integrashämmare, ATC-kod: J05AJ01.

Verkningsmekanism

Raltegravir är ett läkemedel som blockerar integras från att överföra virus-DNA och är aktivt mot humant immunbristvirus (hiv-1).

Raltegravir hämmar den katalytiska aktiviteten hos integras, ett hiv-kodat enzym som krävs för virusreplikering. Hämmning av integras förhindrar den kovalenta infogningen, eller integreringen, av genomet i värdcellsgenomet. Hiv-genom som inte integreras kan inte styra produktionen av nya infektiösa viruspartiklar. När integreringen hämmas hindras därför virusinfektionen från att spridas.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Vid koncentrationerna 31 ± 20 nM resulterade raltegravir i 95% hämning (IC_{95}) av hiv-1-replikering (i förhållande till en obehandlad, virusinfekterad kultur) i humana T-lymfocitkulturceller som infekterats med den cellinjeanpassade hiv-1-varianten H9IIIB. Vidare hämmade raltegravir viral replikering i kulturer med mitogenaktiverade, humana, perifera, mononukleära celler i blodet som infekterats med olika, i huvudsak kliniska isolat av hiv-1, inklusive isolat från 5 icke-B-subtyper och isolat som var resistenta mot hämmare av omvänt transkriptas samt proteashämmare. I en analys av singel—cykel-infektion, hämmade raltegravir infektion av 23 hiv-isolat vilka representerar 5 icke-B-subtyper och 5 cirkulerande rekombinanta former med IC_{50} värden från 5 till 12 nM.

Resistens

Flertalet isolat av virus från patienter som sviktade med raltegravir hade hög nivå av resistens mot raltegravir som uppkommit på grund av två eller flera mutationer i integras. Flertalet hade en specifik mutation på aminosyra 155 (N155 ändrades till H), aminosyra 148 (Q148 ändrades till H, K eller R), eller aminosyra 143 (Y143 ändrades till H, C eller R) tillsammans med en eller flera ytterligare integrasmutationer (t ex L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). De specifika mutationerna reducerade den virala mottagligheten för raltegravir och tillägg av andra mutationer resulterade i ytterligare reduktion av mottagligheten för raltegravir. Faktorer som minskade sannolikheten för utveckling av resistens inkluderade ett lägre utgångsvärde för virusmängden i blodet ("viral load") och användning av annan antiretroviral terapi. Mutationer som innebär resistens mot raltegravir innebär i allmänhet också resistens mot integrashämmaren elvitegravir. Mutationer vid aminosyra 143 innebär större resistens mot raltegravir än mot elvitegravir och E92Q-mutationen innebär större resistens mot elvitegravir än mot raltegravir. Virus som har en mutation vid aminosyra 148 tillsammans med en eller flera andra raltegravirresistensmutationer kan också ha kliniskt signifikant resistens mot dolutegravir.

Klinisk erfarenhet

Bevis för effekt av raltegravir baserades på analyser av 96-veckors data från två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier (BENCHMRK 1 och BENCHMRK 2, Protokoll 018 och 019) hos antiretroviralt behandlingserfarna hiv-1-infekterade vuxna patienter och analys av 240-veckors data från en randomiserad, dubbelblind, aktiv kontrollstudie (STARTMRK, Protokoll 021) hos antiretroviralt behandlingsnaiva hiv-1-infekterade vuxna patienter.

Effekt

Behandlingserfarna vuxna patienter

BENCHMRK 1 och BENCHMRK 2 (multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier) utvärderade säkerheten och den antiretrovirala aktiviteten hos raltegravir 400 mg två gånger dagligen mot placebo i kombination med optimerad bakgrundsterapi (OBT), för hiv-infekterade patienter, 16 år eller äldre, med dokumenterad resistens mot minst 1 läkemedel i var och en av 3 klasser (NRTI, NNRTI och PI) av antiretrovirala behandlingar. Före randomiseringen valdes OBT av prövaren med utgångspunkt från patientens tidigare behandlingshistorik liksom även på genotypisk och fenotypisk testning av viral resistens vid utgångsvärdet.

Demografiska data (kön, ålder och etniskt ursprung) och utgångskaraktäristika var jämförbara mellan grupperna som fick raltegravir 400 mg två gånger dagligen och placebo. Patienterna hade tidigare exponerats för i median, 12 antiretrovirala läkemedel under 10 år. I median användes 4 ART i OBT.

Resultat av analys vid vecka 48 och vecka 96

Bestående utfall (vecka 48 och 96) för patienter som behandlades med den rekommenderade dosen raltegravir 400 mg två gånger dagligen från studierna BENCHMRK 1 och BENCHMRK 2 sammantaget visas i tabell 4.

Tabell 4
Effektresultat vid vecka 48 och vecka 96

Parameter	Vecka 48		Vecka 96	
	Raltegravir 400 mg två gångar dagligen + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg två gångar dagligen + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
BENCHMRK 1 och 2 sammantaget				
Procent hiv-RNA < 400 kopior/ml (95% KI)				
Alla patienter [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Utgångskaraktäristika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopior/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-cellantal ≤ 50 celler/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
och ≤ 200 celler/mm ³				
> 200 celler/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Sensitivitetspoäng (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 och över	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Procent hiv-RNA < 50 kopior/ml (95% KI)				
Alla patienter [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Utgångskaraktäristika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopior/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-cellantal ≤ 50 celler/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 och	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)
Sensitivitetspoäng (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 och över	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Genomsnittlig förändring av CD4-cellantal (95% KI), celler/mm³				
Alla patienter [‡]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Utgångskaraktäristika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopior/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-cellantal ≤ 50 celler/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 och ≤ 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)
Sensitivitetspoäng (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 och över	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†]Avbruten behandling räknas som terapivikt: patienter som avbröt behandlingen i förtid tillskrivs terapivikt därefter. Antal (%) patienter med behandlingssvar och tillhörande 95% konfidensintervall (KI) rapporterades.

[‡]Vid analys justerad för prognostiska faktorer, extrapolerades brist på virologiskt svar för att bestämma andelen individer med <400 respektive <50 viruskopior/ml. För medelförändring av CD4-tal, extrapolerades baslinjevärdet hos dem som inte svarat virologiskt.

[§]Den genotypiska sensitivitetspoängen (GSS) definierades som de sammanlagda perorala ART i OBT för vilka en patients virala isolat uppvisade genotypisk sensitivitet, baserat på tester av genotypisk resistens. Användning av enfuvirtid i OBT hos enfuvirtidnaiva patienter räknades som ett aktivt läkemedel i OBT. På samma sätt räknades användning av darunavir i OBT hos darunavirnaiva patienter som ett aktivt läkemedel i OBT.

Virologiskt svar med värdet för hiv-RNA på <50 kopior/ml uppnåddes med raltegravir hos 61,7% av patienterna vid vecka 16, 62,1% vid vecka 48 (ITT, avbruten behandling = icke responder) och hos 57,0% vid vecka 96. En del patienter fick viral rebound-effekt mellan vecka 16 och vecka 96. Faktorer som förknippades med svikt inkluderar högt utgångsvärde för virusmängden i blodet ("viral load") och OBT som inte inkluderade minst ett potent aktivt läkemedel.

Övergång till raltegravir

Studierna SWITCHMRK 1 och 2 (protokoll 032 och 033) utvärderade hiv-infekterade patienter som fick suppressiv behandling (hiv-RNA vid screening <50 kopior/ml; stabil behandling >3 månader) med lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 tabletter två gånger dagligen plus minst 2 nukleosida omvända transkriptashämmare, samt randomiserade dem 1:1 till fortsatt lopinavir (+) ritonavir 2 tabletter två gånger dagligen (n=174 respektive n=178) eller ersatte lopinavir (+) ritonavir med raltegravir 400 mg två gånger dagligen (n=174 respektive n=176). Patienter som tidigare drabbats av virologisk svikt utslöts inte och antalet tidigare antiretrovirala behandlingar begränsades inte.

Dessa studier avslutades efter den första effektanalysen vid vecka 24 då non-inferiority inte kunde påvisas för raltegravir jämfört med lopinavir (+) ritonavir. I båda studierna upprätthölls vid vecka 24 suppression av hiv-RNA till mindre än 50 kopior/ml hos 84,4% av raltegravir-gruppen jämfört med 90,6% av lopinavir (+) ritonavir-gruppen (Avbruten behandling = Terapivikt). Se avsnitt 4.4 vad gäller behov av administrering av raltegravir tillsammans med två andra aktiva läkemedel.

Behandlingsnaiva vuxna patienter

STARTMRK (multicenter, randomiserad, dubbelblind, aktiv kontrollstudie) utvärderade säkerheten och antiretroviral aktivitet hos raltegravir 400 mg två gånger dagligen jämfört med efavirenz 600 mg vid sänggåendet, i kombination med emtricitabin (+) tenofoviridisoproxilfumarat, hos behandlingsnaiva hiv-infekterade patienter med hiv-RNA >5000 kopior/ml. Vid randomisering stratifierades patienterna med screening avseende hiv-RNA-nivå (≤50 000 kopior/ml; respektive >50 000 kopior/ml) samt hepatit B eller C-status (positiv eller negativ).

Demografiska data (kön, ålder och ursprung) och utgångskaraktistika var jämförbara hos gruppen som fick raltegravir 400 mg två gånger dagligen och gruppen som fick efavirenz 600 mg vid sänggåendet.

Resultat av analys vid vecka 48 och vecka 240

När det gäller det primära effektmåttet var andelen patienter som uppnått hiv RNA <50 kopior/ml vid vecka 48, 241/280 (86,1%) hos gruppen som behandlades med raltegravir och 230/281 (81,9%) hos gruppen som behandlades med efavirenz. Behandlingsskillnaden (raltegravir - efavirenz) var 4,2% med tillhörande 95% KI (-1,9, 10,3) vilket fastställde att raltegravir inte är sämre än efavirenz (p-värde för non-inferiority <0,001). Vid vecka 240 var behandlingsskillnaden (raltegravir - efavirenz) 9,5% med tillhörande 95% KI (1,7, 17,3). Resultat från STARTMRK vecka 48 och 240 för patienter som behandlades med den rekommenderade dosen raltegravir 400 mg två gånger dagligen visas i tabell 5.

Tabell 5
Effektresultat vid vecka 48 och vecka 240

Studie STARTMRK	Vecka 48		Vecka 240	
	Raltegravir 400 mg två gånger dagligen (N = 281)	Efavirenz 600 mg vid sänggående t (N = 282)	Raltegravir 400 mg två gånger dagligen (N = 281)	Efavirenz 600 mg vid sänggående t (N = 282)
Procent hiv-RNA < 50 kopior/ml (95% KI)				
Alla patienter [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Utgångskaraktäristika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kopior/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-cellantal ≤ 50 celler/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 och	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 celler/mm ³				
> 200 celler/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Viral Subtyp Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Icke-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Genomsnittlig förändring av CD4-cellantal (95% KI), celler/mm³				
Alla patienter [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Utgångskaraktäristika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 kopior/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-cellantal ≤ 50 celler/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 och	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
≤ 200 celler/mm ³				
> 200 celler/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Viral Subtyp Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Icke-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Avbruten behandling räknas som terapivikt: patienter som avbröt behandlingen i förtid tillskrivs terapivikt därefter. Andelen (%) patienter med behandlingssvar och tillhörande 95% konfidensintervall (KI) rapporteras.

[‡] Vid analys justerad för prognostiska faktorer, extrapolerades brist på virologiskt svar för att bestämma andelen individer med <50 respektive <400 viruskopior/ml. För medelförändring av CD4-tal, extrapolerades baslinjevärdet hos dem som inte svarat virologiskt.

Anmärkning: Analysen baseras på alla tillgängliga data.
Raltegravir och efavirenz administrerades med emtricitabin (+) tenofovirdisoproxilfumarat.

Pediatrik population

Barn och ungdomar mellan 2 till 18 år

IMPAACT P1066 är en fas I/II öppen behandling, multicenterstudie för att utvärdera den farmakokinetiska profilen, säkerhet, tolerabilitet och effekt av raltegravir hos hiv-infekterade barn. Studien inkluderade 126 behandlingserfarna barn och ungdomar i åldern 2 till 18 år. Patienterna stratifierades efter ålder, ungdomar inkluderades först och därefter successivt yngre barn. Patienterna behandlades med antingen 400 mg tablettformuleringen (6 till 18 års ålder) eller tuggtablettformuleringen (2 till yngre än 12 år). Raltegravir administrerades med en optimerad bakgrundsbehandling. Det initiala dosfinnarstadiet inkluderade en utförlig farmakokinetisk utvärdering. Val av dos baserades på att få liknande exponering av raltegravir i plasma och dalvärdeskoncentration som observerats hos vuxna samt acceptabel kortsiktig säkerhet. Efter dosbestämning, inkluderades ytterligare patienter för utvärdering av långsiktig säkerhet, tolerabilitet och effekt. Av de 126 patienterna fick 96 den rekommenderade dosen av raltegravir (se avsnitt 4.2).

Tabell 6

Utgångskaraktäristika och effektresultat vid vecka 24 och 48 från IMPAACT P1066 (2 till 18 års ålder)

Parameter	Final dospopulation	
	N = 96	
Demografiska data		
Ålder (år), median [intervall]	13 [2-18]	
Manligt kön	49%	
Etniskt ursprung		
Kaukasisk	34%	
Svart	59%	
Utgångskaraktäristika		
Plasma hiv-1 RNA (log ₁₀ kopior/ml), medel [intervall]	4,3 [2,7-6]	
CD4-cellantal (celler/mm ³), median [intervall]	481 [0-2 361]	
CD4-procent, median [intervall]	23,3% [0-44]	
Hiv-1 RNA > 100 000 kopior/ml	8%	
CDC hiv-kategori B eller C	59%	
Tidigare ART-användning per klass		
NNRTI	78%	
PI	83%	
	Vecka 24	Vecka 48
Respons		
Uppnått ≥ 1 log ₁₀ hiv-RNA minskning från ursprungsvärde eller < 400 kopior/ml	72%	79%
Uppnått hiv-RNA < 50 kopior/ml	54%	57%
Medelökning av CD4-cellantal (%) från utgångsvärdet	119 celler/mm ³ (3,8%)	156 celler/mm ³ (4,6%)

Spädbarn och småbarn mellan 4 veckor till yngre än 2 år

IMPAACT P1066 inkluderade även hiv-infekterade spädbarn och småbarn som var 4 veckor till yngre än 2 år, som hade fått tidigare antiretroviral behandling antingen som profylax för att förhindra överföring från mamma till barn (PMTCT) och/eller antiretroviral kombinationsterapi för behandling av hiv-infektion. Raltegravir administrerades som formuleringen granulat till oral suspension, utan hänsyn till mat, i kombination med en optimerad bakgrundsterapi som inkluderade lopinavir plus ritonavir hos två tredjedelar av patienterna.

Tabell 7

Utgångskaraktäristika och effektresultat vid vecka 24 och 48 från IMPAACT P1066 (4 veckor till yngre än 2 år)

Parameter	N = 26	
Demografiska data		
Ålder (veckor), median [intervall]	28 [4-100]	
Manligt kön	65%	
Etniskt ursprung		
Kaukasisk	8%	
Svart	85%	
Utgångskaraktäristika		
Plasma hiv-1 RNA (log ₁₀ kopior/ml), medel [intervall]	5,7 [3,1-7]	
CD4-cellantal (celler/mm ³), median [intervall]	1 400 [131-3 648]	
CD4-procent, median [intervall]	18,6% [3,3-39,3]	
Hiv-1 RNA > 100 000 kopior/ml	69%	
CDC hiv-kategori B eller C	23%	
Tidigare ART-användning per klass		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
Respons		
	Vecka 24	Vecka 48
Uppnått ≥ 1 log ₁₀ hiv-RNA minskning från ursprungsvärde eller < 400 kopior/ml	91%	85%
Uppnått hiv-RNA < 50 kopior/ml	43%	53%
Medelökning av CD4-cellantal (%) från utgångsvärdet	500 celler/mm ³ (7,5%)	492 celler/mm ³ (7,8%)
Virologisk svikt		
	Vecka 24	Vecka 48
Icke-respons	0	0
Återfall	0	4
Antal med tillgänglig genotyp*	0	2

*En patient hade en mutation vid position 155.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos friska försökspersoner som erhållit orala engångsdoser av raltegravir i fastande tillstånd har man visat att raltegravir absorberas snabbt med ett t_{max} på omkring 3 timmar efter dosering. AUC och C_{max} för raltegravir ökar proportionellt mot dosen inom dosintervallet 100–1600 mg. C_{12 h} för raltegravir ökar proportionellt mot dosen inom dosintervallet 100–800 mg och ökar något mindre än proportionellt mot dosen inom dosintervallet 100–1600 mg. Dosproportionalitet hos patienter har inte fastställts.

Med en dosering två gånger dagligen uppnås farmakokinetiskt steady-state snabbt, inom ungefär de första 2 dagarna av doseringen. Det sker ingen eller en liten ackumulering av AUC och C_{max}, men tecken finns på lätt ackumulering av C_{12 h}. Den absoluta biotillgängligheten för raltegravir har inte fastställts.

Raltegravir kan administreras med eller utan mat. Raltegravir administrerades utan hänsyn till mat i de pivotala säkerhets- och effektstudierna av hiv-positiva patienter. Administrering av multipla doser av raltegravir efter en måltid med måttlig fetthalt påverkade inte AUC för raltegravir i en kliniskt betydelsefull grad, ökningen var 13% jämfört med på fastande mage. Raltegravir C_{12 h} var 66% högre och C_{max} var 5% högre efter en måltid med måttlig fetthalt jämfört med på fastande mage.

Administrering av raltegravir efter en måltid med hög fetthalt ökade AUC och C_{max} ungefär 2-faldigt och C_{12 h} 4,1-faldigt. Administrering av raltegravir efter en måltid med låg fetthalt minskade AUC och

C_{\max} med 46% respektive 52%. C_{12h} var i huvudsak oförändrat. Mat verkar öka den farmakokinetiska variabiliteten jämfört med fastande tillstånd.

Generellt sågs en betydande inter- och intra-personvariabilitet vad gäller farmakokinetiken för raltegravir. För C_{12h} som sågs i BENCHMRK 1 och 2, var variationskoefficienten (CV) för inter-personvariabiliteten = 212% och för intra-personvariabiliteten = 122%. Källor till variabilitet kan inkludera skillnader vad gäller samtidig administrering med mat och samtidig behandling med andra läkemedel.

Distribution

Raltegravir är bundet till humant plasmaprotein till cirka 83% inom koncentrationsintervallet 2-10 μM .

Raltegravir passerade med lätthet moderkakan hos råttor, men penetrerade inte hjärnan i någon märkbar utsträckning.

I två studier med hiv-1-infekterade patienter som behandlats med raltegravir 400 mg två gånger dagligen, kunde raltegravir lätt detekteras i cerebrospinalvätskan. I den första studien (n=18), var koncentrationen i cerebrospinalvätskan i median 5,8% (intervall 1 till 53,5%) av den motsvarande plasmakoncentrationen. I den andra studien (n=16) var koncentrationen i cerebrospinalvätskan i median 3% (intervall 1 till 61%) av den motsvarande plasmakoncentrationen. Dessa andelar i median är cirka 3 till 6 gånger lägre än den fria fraktionen raltegravir i plasma.

Metabolism och utsöndring

Den skenbara terminala halveringstiden för raltegravir är ungefär 9 timmar, med en kortare α fas halveringstid (~ 1 timme), vilken står för stora delar av AUC. Efter administrering av en peroral dos radiomärkt raltegravir utsöndrades cirka 51% och 32% av dosen i faeces respektive urinen. I faeces förekom enbart raltegravir, varav merparten troligen härrör från hydrolys av raltegravirglukuronid som utsöndrats i gallan enligt observationer i prekliniska djurmodeller. Två komponenter, raltegravir och raltegravirglukuronid, sågs i urinen, och svarade för cirka 9% respektive 23% av dosen. Den huvudsakliga cirkulerande beståndsdelan var raltegravir som svarade för cirka 70% av den totala radioaktiviteten. Den återstående radioaktiviteten i plasma härrörde från raltegravirglukuronid. Studier som använder isoformselektiva kemiska hämmare och cDNA-uttryckta UDP-glukuronosyltransferaserna (UGT) visar att UGT1A1 är det huvudsakliga enzymet som svarar för bildandet av raltegravirglukuronid. Följaktligen indikerar data att den huvudsakliga mekanismen för clearance av raltegravir hos människor är UGT1A1-medierad glukuronidering.

UGT1A1-polymorfism

I en jämförelse av 30 försökspersoner med *28/*28-genotyp och 27 försökspersoner med vildtyps-genotyp, uppgick det geometriska medelvärdet av kvoten (90% CI) för AUC till 1,41 (0,96, 2,09) och det geometriska medelvärdet av kvoten för C_{12h} till 1,91 (1,43, 2,55). Dosjustering anses inte nödvändigt hos personer med reducerad UGT1A1 aktivitet på grund av genetisk polymorfism.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Baserat på en studie avseende formuleringsjämförelse hos friska frivilliga vuxna, har tuggtabletten och granulatet till oral suspension en högre oral biotillgänglighet jämfört med 400 mg tabletten. I denna studie medförde administrering av tuggtabletten tillsammans med en måltid med hög fetthalt till i genomsnitt 6% minskning av AUC, 62% minskning av C_{\max} och 188% ökning av C_{12h} jämfört med administrering i fastande tillstånd. Administrering av tuggtabletten med en måltid med hög fetthalt påverkar inte farmakokinetiken för raltegravir i någon klinisk meningsfull grad och tuggtabletten kan administreras utan hänsyn till mat. Effekten av mat på granulat till oral suspension studerades inte.

Tabell 8 visar farmakokinetiska parametrar för 400 mg tablett, tuggtablett och granulaten till oral suspension uppdelat efter kroppsvikt.

Tabell 8
Farmakokinetiska parametrar för raltegravir IMPAACT P1066 enligt dosadministrering i avsnitt 4.2 (nyfödda barn exkluderade)

Kroppsvikt	Formulering	Dos	N*	Geometriskt medel (%CV [†]) AUC _{0-12hr} (µM*h)	Geometriskt medel (%CV [†]) C _{12hr} (nM)
≥25 kg	Filmraderad tablett	400 mg två gånger dagligen	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Tuggtablett	Viktbaserad dosering, se doseringstabell 1	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 till mindre än 25 kg	Tuggtablett	Viktbaserad dosering, se doseringstabell 2	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 till mindre än 20 kg	Oral suspension	Viktbaserad dosering, se doseringstabell för granulat till oral suspension	19	24,5 (43%)	113 (69%)

*Antal patienter med utförliga farmakokinetiska (PK) resultat vid den finala rekommenderade dosen.
†Geometrisk variationskoefficient.

Äldre

Det fanns ingen kliniskt betydelsefull ålderseffekt på farmakokinetiken för raltegravir hos friska personer eller patienter med hiv-1-infektion i den studerade åldersgruppen (19 till 84 år, med ett fåtal individer över 65 år).

Kön, etniskt ursprung och BMI

Inga kliniskt viktiga farmakokinetiska skillnader sågs på grund av kön, etniskt ursprung eller kroppsmasseindex (BMI) hos vuxna.

Nedsatt njurfunktion

Renalt clearance för det oförändrade läkemedlet är en mindre betydelsefull elimineringsväg. Hos vuxna sågs inga kliniskt viktiga farmakokinetiska skillnader mellan patienter med svår njursvikt och friska försökspersoner (se avsnitt 4.2). Eftersom det inte är känt till vilken grad raltegravir är dialyserbart, bör dosering före dialys undvikas.

Nedsatt leverfunktion

Raltegravir elimineras huvudsakligen via glukuronidering i levern. Hos vuxna sågs inga kliniskt viktiga farmakokinetiska skillnader mellan patienter med måttlig leversvikt och friska försökspersoner. Effekten av svår leversvikt på farmakokinetiken hos raltegravir har inte studerats (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska toxikologistudier, inkluderande gängse studier avseende allmäntoxicitet, upprepad dosering avseende toxicitet, genotoxicitet, utvecklingstoxicitet och juvenil toxicitet, har utförts med raltegravir på möss, råttor, hundar och kaniner. Effekter vid exponeringsnivåer betydligt högre än vid kliniska exponeringsnivåer visar inga särskilda risker för människa.

Mutagenicitet

Inga tecken på mutagenicitet eller genotoxicitet sågs i *in vitro* mikrobiella mutagenes (Ames)-tester, *in vitro*-tester av DNA-skador med alkalisk eluering eller i *in vitro*- och *in vivo*-studier av kromosomavvikelser.

Karcinogenicitet

En karcinogenicitetsstudie med raltegravir hos möss visade ingen karcinogen potential. Vid de högsta dosnivåerna, 400 mg/kg/dygn hos honor och 250 mg/kg/dygn hos handjur, var den systemiska exponeringen jämförbar med den vid en terapeutisk dos om 400 mg två gånger dagligen. Hos råttor sågs tumörer (skivepitelkarinom) i nos/nasofarynx vid 300 och 600 mg/kg/dygn hos honråttor och vid 300 mg/kg/dygn hos hanråttor. Denna neoplasi kan bero på lokal deposition och/eller aspiration av läkemedel i nosens/nasofarynx slemhinna under oral tillförsel via sond med kronisk irritation och inflammation som följd; fyndet är troligtvis av begränsad betydelse för den avsedda kliniska användningen. Vid dosnivåer där ingen negativ effekt sågs (NOAEL), var den systemiska exponeringen jämförbar med den vid en terapeutisk dos om 400 mg två gånger dagligen. Gängse genotoxicitetsstudier för bedömning av mutagenicitet och klastogenicitet var negativa.

Utvecklingstoxicitet

Raltegravir var inte teratogent i studier avseende utvecklingstoxicitet på råttor och kaniner. En lätt ökning av incidensen av övertaliga revben, en variant i den normala utvecklingsprocessen, sågs hos råttfoster vars mödrar hade exponerats för raltegravir vid cirka 4,4 gånger human exponering vid 400 mg två gånger dagligen baserat på AUC_{0-24 h}. Inga utvecklingseffekter sågs vid 3,4 gånger human exponering vid 400 mg två gånger dagligen baserat på AUC_{0-24 h}. Likartade effekter sågs inte hos kaniner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tuggtablett 25 mg

- Hydroxipropylcellulosa
- Sukralos
- Sackarinnatrium
- Natriumcitrat dihydrat
- Mannitol (E 421)
- Monoammonium glycyrrhizinat
- Sorbitol (E 420)
- Fruktos
- Banansmakämne
- Apelsinsmakämne
- Smakmaskeringsämne
- Aspartam (E 951)
- Sackaros
- Krospovidon typ A
- Natriumstearylfumarat
- Magnesiumstearat
- Hypromellos 2910/6cP
- Makrogol/PEG 400
- Etylcellulosa 20 cP
- Ammoniumhydroxid
- Triglycerider, medellångkedjiga
- Oljesyra
- Gul järnoxid

Tuggtablett 100 mg

- Hydroxipropylcellulosa
- Sukralos
- Sackarinnatrium
- Natriumcitrat dihydrat

- Mannitol (E 421)
- Monoammonium glycyrrhizinat
- Sorbitol (E 420)
- Fruktos
- Banansmakämne
- Apelsinsmakämne
- Smakmaskeringsämne
- Aspartam (E 951)
- Sackaros
- Krospovidon typ A
- Natriumstearyl fumarat
- Magnesiumstearat
- Hypromellos 2910/6cP
- Makrogol/PEG 400
- Etylcellulosa 20 cP
- Ammoniumhydroxid
- Triglycerider, medellångkedjiga
- Oljesyra
- Röd järnoxid
- Gul järnoxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara burken med torkmedlet väl tillsluten. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnsäker polypropenförslutning, induktionsförsegling och torkmedel av kiselgel: 60 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 20 december 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 14 maj 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ISENTRESS 100 mg granulat till oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dospåse innehåller 100 mg raltegravir (som kalium). Efter beredning har den orala suspensionen koncentrationen 10 mg per ml.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje dospåse innehåller upp till: 0,5 mg fruktos, 1,5 mg sorbitol och 4,7 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Granulat till oral suspension.

Vitt till benvitt granulärt pulver som kan innehålla gula eller beige till bruna partiklar, i en dospåse för engångsbruk.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ISENTRESS är indicerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av humant immunbristvirus (hiv-1)-infektion (se avsnitt 4.2, 4.4, 5.1 och 5.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av att behandla hiv-infektion.

Dosering

ISENTRESS ska användas i kombination med andra aktiva antiretrovirala läkemedel (ART) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Eftersom formuleringarna har olika farmakokinetiska profiler ska varken granulaten till oral suspension eller tugtablettens ersättas med 400 mg tablettens eller 600 mg tablettens (se avsnitt 5.2). Granulaten till oral suspension och tugtablettens har inte studerats hos hiv-infekterade ungdomar (12 till 18 år) eller vuxna.

Nyfödda barn, spädbarn och småbarn

Doseringen är viktbaserad från födseln enligt tabell 1 och 2. Patienter kan fortsätta med granulaten till oral suspension så länge som de väger mindre än 20 kg. För patienter som väger mellan 11 och 20 kg kan antingen granulaten till oral suspension eller tugtablettens användas enligt tabell 1 (se avsnitt 5.2). Se produktresumén för tugtablettens för ytterligare doseringsinformation.

Säkerhet och effekt av raltegravir hos för tidigt födda (<37:e graviditetsveckan) och nyfödda med låg födelsevikt (<2 000 g) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga för denna population och inga dosrekommendationer kan göras.

Tabell 1

Rekommenderad dos* av ISENTRESS granulat till oral suspension och tuggtabletter för pедиатrisk patienter som är minst 4 veckor gamla och väger 3 till 25 kg.

Kroppsvikt (kg)	Volym (dos) suspension att administrera	Antal tuggtabletter
3 till mindre än 4	2,5 ml (25 mg) två gånger dagligen	
4 till mindre än 6	3 ml (30 mg) två gånger dagligen	
6 till mindre än 8	4 ml (40 mg) två gånger dagligen	
8 till mindre än 11	6 ml (60 mg) två gånger dagligen	
11 till mindre än 14 [†]	8 ml (80 mg) två gånger dagligen	3 x 25 mg två gånger dagligen
14 till mindre än 20 [†]	10 ml (100 mg) två gånger dagligen	1 x 100 mg två gånger dagligen
20 till mindre än 25		1,5 x 100 mg [‡] två gånger dagligen

*Den viktbaseade dosrekommendationen för tuggtablett och oral lösning i 10 ml vatten är baserad på cirka 6 mg/kg/dos två gånger dagligen (se avsnitt 5.2).
[†]För vikt mellan 11 och 20 kg kan båda formuleringarna användas.
Observera: tuggtablett finns tillgänglig som tablett om 25 mg och 100 mg.
[‡]100 mg tuggtablett kan delas i två lika stora 50 mg doser.
Delning av tablett bör dock undvikas om det är möjligt.

Tabell 2

Rekommenderad dos av ISENTRESS oral suspension till nyfödda barn som inte blivit för tidigt födda (från födsel upp till 4 veckors [28 dagar] ålder).

Observera: om mamman har tagit Isentress 2-24 timmar innan förlossning, ska det nyfödda barnets dos ges mellan 24-48 timmar efter födseln.

Kroppsvikt (kg)	Volym (dos) suspension att administrera
Födsel till vecka 1 – Dosering en gång dagligen[†]	
2 till mindre än 3	0,4 ml (4 mg) en gång dagligen
3 till mindre än 4	0,5 ml (5 mg) en gång dagligen
4 till mindre än 5	0,7 ml (7 mg) en gång dagligen
Vecka 1 till vecka 4 – Dosering två gånger dagligen[‡]	
2 till mindre än 3	0,8 ml (8 mg) två gånger dagligen
3 till mindre än 4	1 ml (10 mg) två gånger dagligen
4 till mindre än 5	1,5 ml (15 mg) två gånger dagligen

*Ingen data finns tillgänglig för förtidigt födda barn. Användning av ISENTRESS är inte rekommenderat till förtidigt födda barn.
[†]Dosrekommendationerna är baserade på cirka: 1,5 mg/kg/dos.
[‡]Dosrekommendationerna är baserade på cirka: 3 mg/kg/dos.

Den maximala dosen av oral suspension är 100 mg två gånger dagligen.

Varje dospåse för engångsbruk innehåller 100 mg raltegravir som ska blandas i 10 ml vatten vilket ger en slutlig koncentration på 10 mg/ml (se avsnitt 6.6).

Patienter bör instrueras att ha inplanerade besök då dosen av ISENTRESS bör justeras i samband med att barnet växer.

Ytterligare formuleringar och styrkor finns tillgängliga:

ISENTRESS finns även tillgänglig som 400 mg tablett för vuxna, ungdomar och barn som väger minst 25 kg och kan svälja en tablett. Överväg tuggtabletten för patienter som väger minst 25 kg men inte kan svälja en tablett. Se produktresuméerna för 400 mg tablett och tuggtabletterna för ytterligare doseringsinformation.

ISENTRESS finns även tillgänglig för vuxna och pediatrika patienter (som väger minst 40 kg) som en 600 mg tablett vilken administreras som 1 200 mg en gång dagligen (två 600 mg tabletter) för behandlingsnaiva patienter eller patienter som är virologiskt supprimerade vid en initial behandling med ISENTRESS 400 mg två gånger dagligen. Se produktresuméerna för 600 mg tablett för ytterligare information avseende dosering.

Äldre

Det finns begränsad erfarenhet av användning av raltegravir hos äldre (se avsnitt 5.2). ISENTRESS bör därför användas med försiktighet hos denna population.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Säkerheten och effekten av raltegravir har inte fastställts hos patienter med allvarliga underliggande leversjukdomar. ISENTRESS bör därför användas med försiktighet hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Oral användning.

ISENTRESS granulat till oral suspension kan administreras med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

Anvisningar om beredning och administrering av suspensionen finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Patienten ska informeras om att aktuell antiretroviral behandling inte botar hiv och inte har visats förhindra överföring av hiv till andra personer genom blodkontakt.

Raltegravir har en relativt låg genetisk barriär mot resistens. Därför bör raltegravir, där så är möjligt, administreras tillsammans med två aktiva ART för att minimera risken för potentiell virologisk svikt och utveckling av resistens (se avsnitt 5.1).

För behandlingsnaiva patienter är kliniska studiedata gällande användning av raltegravir begränsade till användning i kombination med två nukleotida omvända transkriptashämmare (NRTI) (emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat).

Depression

Depression inklusive suicidal tankar och suicidal beteende har rapporterats, speciellt hos patienter med depression eller psykiatrisk sjukdom i anamnesen. Försiktighet bör iaktas hos patienter med depression eller psykiatrisk sjukdom i anamnesen.

Nedsatt leverfunktion

Säkerheten och effekten av raltegravir har inte fastställts hos patienter med allvarliga underliggande leversjukdomar. Raltegravir bör därför användas med försiktighet hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med en tidigare existerande leverdysfunktion, inkluderande kronisk hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad frekvens av abnormaliteter av leverfunktionen och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom, ska man hos sådana patienter överväga om behandlingen ska avbrytas eller avslutas.

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper ökad risk för svåra och potentiellt dödliga leverbiverkningar.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling. Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsbehandling kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättandet av antiretroviral kombinationsbehandling. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner samt pneumoni orsakat av *Pneumocystis jiroveci* (tidigare kallat *Pneumocystis carinii*). Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering, dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Antacida

Samtidig administrering av raltegravir med antacida innehållande aluminium och magnesium resulterade i en sänkning av plasmakoncentrationen av raltegravir. Samtidig administrering av raltegravir med antacida innehållande aluminium och/eller magnesium rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Rifampicin

Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av raltegravir med starka inducerare av uridindifosfat glukuronosyltransferas (UGT) 1A1 (t ex rifampicin). Rifampicin sänker plasmakoncentrationen av raltegravir. Påverkan på effekten av raltegravir är inte känd. Om samtidig administrering med rifampicin inte går att undvika, kan en fördubbling av dosen av raltegravir övervägas hos vuxna. Uppgifter saknas för vägledning för samtidig administrering av raltegravir med rifampicin hos patienter yngre än 18 år (se avsnitt 4.5).

Myopati och rabdomyolys

Myopati och rabdomyolys har rapporterats. Försiktighet ska iakttas hos patienter som tidigare haft myopati eller rabdomyolys eller som har predisponerande faktorer inklusive andra läkemedel som förknippas med dessa tillstånd (se avsnitt 4.8).

Svåra hud- och överkänslighetsreaktioner

Svåra, potentiellt livshotande och fatala fall av hudreaktioner har rapporterats hos patienter som tagit raltegravir, i de flesta fall tillsammans med andra läkemedel som associeras med dessa reaktioner. Dessa rapporter inkluderar fall av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Överkänslighetsreaktioner har också rapporterats som kännetecknas av hudutslag, allmänpåverkan och ibland organdysfunktion, inkluderande leverinsufficiens. Avbryt omedelbart behandlingen med raltegravir och andra misstänkta läkemedel om tecken eller symtom på svåra hud- eller överkänslighetsreaktioner utvecklas (inklusive, men inte begränsat till, svåra hudutslag eller hudutslag tillsammans med feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel- eller ledvärk, blåsor, sår i munnen, konjunktivit, ansiktsödem, hepatit, eosinofili, angioödem). Klinisk status inkluderande leveraminotransferaser ska övervakas och lämplig behandling sättas in. Fördröjd utsättning av raltegravir eller andra misstänkta läkemedel efter att svåra hudutslag utvecklats kan leda till en livshotande reaktion.

Utslag

Utslag förekom oftare hos behandlingserfarna patienter som fick behandlingar innehållande raltegravir och darunavir, jämfört med patienter som behandlades med raltegravir utan darunavir eller darunavir utan raltegravir (se avsnitt 4.8).

Fruktos

Detta läkemedel innehåller upp till 0,5 mg fruktos per dospåse. Fruktos kan vara skadligt för tänderna.

Sackaros

Detta läkemedel innehåller upp till 4,7 mg sackaros per dospåse.

Sackaros kan vara skadligt för tänderna.

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukosgalaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Sorbitol

Detta läkemedel innehåller 1,5 mg sorbitol (E 420) per dospåse.

Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-studier indikerar att raltegravir inte är ett substrat av cytokrom P450-enzymerna (CYP), inte hämmar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A, inte hämmar UDP-glukuronosyltransferaserna (UGT) 1A1 och 2B7, inte inducerar CYP3A4 och inte hämmar P-glykoproteinmedierad transport. Baserat på dessa uppgifter förväntas raltegravir inte påverka farmakokinetiken hos läkemedel som är substrat av dessa enzymer eller P-glykoprotein.

Baserat på *in vivo*- och *in vitro*-studier, elimineras raltegravir huvudsakligen genom metabolism via UGT1A1-medierad glukuronidering.

En betydande inter- och intra-personvariabilitet vad gäller farmakokinetiken har setts med raltegravir.

Effekten av raltegravir på farmakokinetiken hos andra läkemedel

I interaktionsstudier hade raltegravir ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken hos etravirin, maravirok, tenofoviridisoproxilfumarat, hormonella antikonceptionsmedel, metadon, midazolam eller boceprevir.

I vissa studier har samtidig administrering av raltegravir med darunavir resulterat i en liten minskning i plasmakoncentrationen av darunavir, mekanismen för denna effekt är inte känd. Effekten av raltegravir på plasmakoncentrationen av darunavir förefaller dock inte vara kliniskt betydelsefull.

Effekten av andra läkemedel på farmakokinetiken hos raltegravir

Då raltegravir i huvudsak metaboliseras via UGT1A1, bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering av raltegravir med potenta UGT1A1-inducerare (t ex rifampicin). Rifampicin sänker plasmakoncentrationen av raltegravir. Påverkan på effekten av raltegravir är inte känd. Om samtidig administrering med rifampicin inte går att undvika kan dock en fördubbling av dosen av raltegravir övervägas hos vuxna. Uppgifter saknas för vägledning för samtidig administrering av raltegravir med rifampicin hos patienter yngre än 18 år (se avsnitt 4.4). Påverkan av andra starka inducerare av läkemedelsmetaboliserande enzymer, såsom fenytoin och fenobarbital, på UGT1A1 är inte känd. Andra mindre potenta inducerare (t ex efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoider, johannesört eller pioglitazon) kan användas med den rekommenderade dosen av raltegravir.

Samtidig administrering av raltegravir med läkemedel som är kända för att vara potenta UGT1A1-hämmare (t ex atazanavir) kan öka plasmanivåerna av raltegravir. Även mindre potenta UGT1A1-hämmare (t ex indinavir, saquinavir) kan öka plasmanivåerna av raltegravir, dock i mindre omfattning jämfört med atazanavir. Vidare kan tenofoviridisoproxilfumarat öka plasmanivåerna av raltegravir, mekanismen för denna effekt är dock inte känd (se tabell 3). I de kliniska studierna använde en stor del av patienterna atazanavir och/eller tenofoviridisoproxilfumarat, vilka båda är läkemedel som resulterar i ökning av plasmanivåerna för raltegravir, i optimerad bakgrundsterapi. Den säkerhetsprofil som sågs hos patienter som använde atazanavir och/eller tenofoviridisoproxilfumarat var generellt likartad den som sågs hos patienter som inte använde dessa läkemedel. Dosjustering krävs därför inte.

Samtidig administrering av raltegravir med antacida som innehåller divalenta metallkationer kan genom katering minska absorptionen av raltegravir, vilket resulterar i en sänkning av plasmakoncentrationen av raltegravir. Intag av ett antacidum innehållande aluminium och magnesium inom sex timmar efter administrering av raltegravir sänkte signifikant plasmakoncentrationen av raltegravir. Därför rekommenderas inte samtidig administrering av raltegravir med antacida som innehåller aluminium och/eller magnesium. Samtidig administrering av raltegravir med ett antacidum innehållande kalciumkarbonat sänkte plasmakoncentrationen av raltegravir, denna interaktion anses dock inte vara kliniskt betydelsefull. Ingen dosjustering krävs därför när raltegravir administreras samtidigt med antacida innehållande kalciumkarbonat.

Samtidig administrering av raltegravir med andra läkemedel som ökar magsäckens pH (t ex omeprazol och famotidin) kan öka absorptions hastigheten av raltegravir och resultera i ökade plasmanivåer av raltegravir (se tabell 3). I fas III-studier var säkerhetsprofiler jämförbara för undergruppen av patienter som behandlades med protonpumpshämmare eller H₂-antagonister med de som inte använde dessa antacida. Ingen dosjustering krävs därför vid användning av protonpumpshämmare eller H₂-antagonister.

Samtliga interaktionsstudier har utförts hos vuxna.

Tabell 3
Farmakokinetiska interaktionsdata

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL		
<i>Proteashämmare (PI)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↑ 41% raltegravir C _{12h} ↑ 77% raltegravir C _{max} ↑ 24% (UGT1A1 hämning)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 24% raltegravir C _{12h} ↓ 55% raltegravir C _{max} ↓ 18% (UGT1A1 induktion)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir.
<i>Icke-nukleosida omvända transkriptashämmare (NNRTI)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg en gång dagligen)	raltegravir AUC ↓ 36% raltegravir C _{12h} ↓ 21% raltegravir C _{max} ↓ 36% (UGT1A1 induktion)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir.
etravirin (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C _{12h} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (UGT1A1 induktion) etravirin AUC ↑ 10% etravirin C _{12h} ↑ 17% etravirin C _{max} ↑ 4%	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller etravirin.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
<i>Nukleosida/nukleotida omvända transkriptashämmare</i>		
tenofovirdisoproxilfumarat (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↑ 49% raltegravir C _{12h} ↑ 3% raltegravir C _{max} ↑ 64% (mekanismen för interaktionen är inte känd) tenofovir AUC ↓ 10% tenofovir C _{24h} ↓ 13% tenofovir C _{max} ↓ 23%	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller tenofovirdisoproxilfumarat.
<i>CCR5-hämmare</i>		
maravirok (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C _{12h} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (mekanismen för interaktionen är inte känd) maravirok AUC ↓ 14% maravirok C _{12h} ↓ 10% maravirok C _{max} ↓ 21%	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller maravirok.
VIRUSHÄMMANDE LÄKEMEDEL MOT HCV		
<i>NS3/4A proteashämmare (PI)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg en gång dagligen)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C _{12h} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↑ 11% (mekanismen för interaktionen är inte känd)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller boceprevir.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
ANTIMIKROBIELLA LÄKEMEDEL		
<i>Läkemedel mot mykobakterier</i>		
rifampicin (raltegravir 400 mg en gång dagligen)	raltegravir AUC ↓ 40% raltegravir C _{12h} ↓ 61% raltegravir C _{max} ↓ 38% (UGT1A1 induktion)	Rifampicin minskar plasmanivåerna av raltegravir. Då samtidig administrering av raltegravir med rifampicin inte går att undvika, kan en fördubbling av dosen av raltegravir övervägas (se avsnitt 4.4).
SEDERANDE LÄKEMEDEL		
midazolam (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	midazolam AUC ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller midazolam. Dessa resultat tyder på att raltegravir inte är en inducerare eller hämmare av CYP3A4. Raltegravir förväntas således inte påverka farmakokinetiken för läkemedel som är substrat av CYP3A4.
ANTACIDA INNEHÅLLANDE METALLKATJON		
antacidum innehållande aluminium- och magnesiumhydroxid (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 49% raltegravir C _{12h} ↓ 63% raltegravir C _{max} ↓ 44% <u>2 timmar före raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C _{12h} ↓ 56% raltegravir C _{max} ↓ 51% <u>2 timmar efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C _{12h} ↓ 57% raltegravir C _{max} ↓ 24% <u>6 timmar före raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13% raltegravir C _{12h} ↓ 50% raltegravir C _{max} ↓ 10% <u>6 timmar efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11% raltegravir C _{12h} ↓ 49% raltegravir C _{max} ↓ 10% (kelering av metallkatjoner)	Antacida innehållande aluminium och magnesium sänker plasmakoncentrationen av raltegravir. Samtidig administrering av raltegravir med antacida innehållande aluminium och/eller magnesium rekommenderas inte.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
antacidum innehållande kalciumkarbonat (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C _{12h} ↓ 32% raltegravir C _{max} ↓ 52% (kelering av metallkationer)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir.
Övriga METALLKATJONER		
Järnsalter	Förväntat: raltegravir AUC ↓ (kelering av metallkationer)	Samtidigt intag av järnsalter förväntas minska plasmakoncentrationen av raltegravir; intag av järnsalter minst två timmar från administrering av raltegravir kan begränsa denna effekt.
H2-BLOCKERARE OCH PROTONPUMPSHÄMMARE		
omeprazol (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C _{12h} ↑ 24% raltegravir C _{max} ↑ 51% (ökad löslighet)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir.
famotidin (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C _{12h} ↑ 6% raltegravir C _{max} ↑ 60% (ökad löslighet)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir.
HORMONELLA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
etinylöstradiol norelgestromin (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	etinylöstradiol AUC ↓ 2% etinylöstradiol C _{max} ↑ 6% norelgestromin AUC ↑ 14% norelgestromin C _{max} ↑ 29%	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller hormonella antikonceptionsmedel (östrogen- och/eller progesteronbaserad).
OPIOIDER		
metadon (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller metadon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av raltegravir granulat till oral suspension hos gravida kvinnor. En stor mängd data från gravida kvinnor som exponerats för raltegravir 400 mg två gånger dagligen under första trimestern (mer än 1 000 prospektiva graviditeter) tyder inte på missbildningstoxicitet. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

En måttlig mängd data från gravida kvinnor som exponerats för raltegravir 400 mg två gånger dagligen under andra och/eller tredje trimestern (mellan 300-1 000 prospektiva graviditeter) tyder inte på någon ökad risk för foster/neonatal toxicitet.

Raltegravir granulat till oral suspension ska användas under graviditet endast om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken för fostret. Se avsnitt 4.2 om rekommenderad dosering.

Antiretroviralt graviditetsregister

Ett antiretroviralt graviditetsregister har upprättats i syfte att följa patienter och foster i samband med oavsiktligt intag av raltegravir. Läkare uppmantras att anmäla patienter till detta register.

Djurdata såväl som klinisk erfarenhet hos gravida kvinnor bör som regel tas i beaktande för att bestämma säkerheten för fostret i avgörandet om användning av antiretrovirala läkemedel för behandling av hiv-infektion hos gravida kvinnor och följaktligen för att minska risken för vertikal överföring av hiv till den nyfödda.

Amning

Raltegravir/metaboliter utsöndras i bröstmjolk i sådan mängd att det troligen påverkar det nyfödda barnet/spädbarnet. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att metaboliter från raltegravir utsöndras i mjölk (angående detaljer se 5.3).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

För att undvika överföring av hiv rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

Ingen effekt har setts på hanars och honors fertilitet hos råtta vid doser upp till 600 mg/kg/dag vilket resulterade i 3-faldig högre exponering än exponeringen vid den rekommenderade dosen till människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yrsel har rapporterats hos vissa patienter under behandlingar innehållande raltegravir. Yrsel kan påverka vissa patienters förmåga att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

I randomiserade kliniska studier administrerades raltegravir 400 mg två gånger dagligen i kombination med fasta eller optimerade bakgrundsbehandlingar till behandlingsnaiva (N=547) och behandlingserfarna (N=462) vuxna patienter i upp till 96 veckor. Ytterligare 531 behandlingsnaiva vuxna har fått raltegravir 1 200 mg en gång dagligen tillsammans med emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat i upp till 96 veckor. Se avsnitt 5.1.

De vanligast rapporterade biverkningarna under behandlingen var huvudvärk, illamående och buksmärta. De vanligast rapporterade allvarliga biverkningarna var immunrekonstitutionssyndrom och utslag. Andelen som avbröt behandling med raltegravir på grund av biverkningar var 5% eller mindre i kliniska studier.

Rabdomyolys har rapporterats som en mindre vanlig allvarlig biverkan efter godkännandet av läkemedlet och vid användning av raltegravir 400 mg två gånger dagligen.

Tabell över biverkningar

Biverkningar, som av prövarna bedömdes vara kausalt relaterade till raltegravir (ensamt eller i kombination med annan ART), liksom biverkningar som fastställts efter godkännandet av läkemedlet, visas nedan per systemorganklass. Frekvenserna definieras som vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar Raltegravir (ensamt eller i kombination med annan ART)
Infektioner och infestationer	mindre vanliga	genital herpes, follikulit, magtarmkatarr, herpes simplex, herpes virus infektion, herpes zoster, influensa, lymfkörtelabscess, molluscum contagiosum, nasofaryngit, övre luftvägsinfektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	mindre vanliga	hudpapillom
Blodet och lymfsystemet	mindre vanliga	anemi, järnbristanemi, lymfkörtelsmärtta, lymfadenopati, neutropeni, trombocytopeni
Immunsystemet	mindre vanliga	immunrekonstitutionssyndrom, överkänslighet för läkemedel, överkänslighet
Metabolism och nutrition	vanliga mindre vanliga	minskad aptit kakexi, diabetes mellitus, dyslipidemi, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hyperlipidemi, polyfagi, ökad aptit, polydipsi, kroppsfettsrubbing
Psykiska störningar	vanliga mindre vanliga	onormala drömmar, insomni, mardrömmar, onormalt beteende, depression mentala störningar, suicidförsök, oro, förvirringstillstånd, nedstämdhet, djup depression, svårigheter att vidmakthålla sömnen, humörförändringar, panikattacker, sömnstörningar, suicidala tankar, suicidalt beteende (speciellt hos patienter med psykiatrisk sjukdom i anamnesen)
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga mindre vanliga	yrsel, huvudvärk, psykomotorisk hyperaktivitet minnesförlust, karpaltunnelsyndrom, kognitiva störningar, bristande uppmärksamhet, postural yrsel, dysgeusi, hypersomnia, hypoestesi, letargi, minnesproblem, migrän, perifer neuropati, parestesi, somnolens, spänningshuvudvärk, tremor, dålig sömnkvalitet
Ögon	mindre vanliga	synnedsättning
Öron och balansorgan	vanliga mindre vanliga	vertigo tinnitus
Hjärtat	mindre vanliga	palpitationer, sinusbradykardi, ventrikulära extrasystole
Blodkärl	mindre vanliga	värmevallningar, hypertension

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar Raltegravir (ensamt eller i kombination med annan ART)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	mindre vanliga	dysfoni, epistaxis, nästäppa
Magtarmkanalen	vanliga mindre vanliga	buksvullnad, buksmärta, diarré, flatulens, illamående, kräkningar, dyspepsi gastrit, obehag från buken, övre buksmärta, bukömhet, anorektalt obehag, förstoppning, muntorrhet, epigastriska besvär, eroderande duodenit, rapningar, gastroesofagal refluxsjukdom, gingivit, glossit, sväljningssmärter, akut pankreatit, peptiskt sår, rektala blödningar
Lever och gallvägar	mindre vanliga	hepatit, leversteatos, alkoholinducerad hepatit, leversvikt
Hud och subkutan vävnad	vanliga mindre vanliga	utslag akne, alopeci, akneliknande dermatit, torr hud, erytem, avmagrat ansikte, hyperhidros, lipoatrofi, förvärvad lipodystrofi, lipohypertrofi, nattliga svettningar, prurigo, klåda, generell klåda, makulära utslag, makulopapulära utslag, kliande utslag, hudlesion, nässelutslag, xeroderma, Stevens-Johnsons syndrom, läkemedelsutlösta hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	mindre vanliga	artralgi, artrit, ryggsmärta, flanksmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi, nacksmärta, osteopeni, smärta i extremiteter, seninflammation, rabdomyolys
Njurar och urinvägar	mindre vanliga	njursvikt, nefrit, njursten, nokturi, njurcysta, njurfunktionsnedsättning, tubulo-interstitiell nefrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	mindre vanliga	erektil dysfunktion, gynekomasti, menopausala symtom
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	vanliga mindre vanliga	asteni, trötthet, feber obehag i bröstet, frossa, ansiktsödem, ökad fettvävnad, nervositet, obehagskänsla, submandibulär tumör, perifert ödem, smärta

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar Raltegravir (ensamt eller i kombination med annan ART)
Undersökningar	vanliga	förhöjt alaninaminotransferas, atypiska lymfocyter, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjda blodtriglycerider, förhöjt lipas, förhöjd halt av pankreasamylas i blod
	mindre vanliga	minskat absolut neutrofilantal, förhöjt alkaliskt fosfatas, sänkt blodalbumin, förhöjt blodamylas, förhöjt blodbilirubin, förhöjt blodkolesterol, förhöjt blodkreatinin, förhöjt blodglukos, förhöjt ureakväve i blodet, förhöjt kreatinfosfokinas, förhöjt blodfasteglukos, närvaro av glukos i urinen, förhöjt HDL-kolesterol, förhöjt INR (international normalised ratio), förhöjt LDL-kolesterol, minskat antal blodplättar, förekomst av röda blodkroppar i urinen, ökat midjeomfång, viktuppgång, minskat antal vita blodkroppar
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	mindre vanliga	oavsiktlig överdosering

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förekomst av cancer rapporterades hos behandlingserfarna och behandlingsnaiva patienter som påbörjade behandling med raltegravir tillsammans med andra antiretrovirala läkemedel. Typerna och svårighetsgraderna av de specifika cancersjukdomarna var som man kan förvänta i en population med svår immunbrist. Risken för uppkomst av cancer var i dessa studier likartad i de grupper som fick raltegravir och i de grupper som fick jämförelseläkemedel.

Onormala kreatinkinasvärden, grad 2-4, sågs hos patienter som behandlades med raltegravir. Myopati och rabdomyolys har rapporterats. Försiktighet ska iaktas hos patienter som tidigare haft myopati eller rabdomyolys eller som har predisponerande faktorer inklusive andra läkemedel som förknippas med dessa tillstånd (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, främst hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av dessa är okänd (se avsnitt 4.4).

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

För var och en av de följande kliniska biverkningarna, fanns det minst en allvarlig förekomst: genital herpes, anemi, immunrekonstitutionssyndrom, depression, mental störning, suicidförsök, gastrit, hepatit, njursvikt, oavsiktlig överdosering.

I kliniska studier med behandlingserfarna patienter var utslag, oavsett orsak, vanligare vid behandlingar som innehöll raltegravir och darunavir jämfört med behandlingar med raltegravir utan darunavir eller darunavir utan raltegravir. Utslag som av prövare bedömdes att vara läkemedelsrelaterade förekom i samma frekvens. Frekvensen av utslag justerat för exponering (samtliga orsaker) var 10,9, 4,2 respektive 3,8 per 100 patientår (PYR); och för läkemedelsrelaterade

utslag 2,4, 1,1 respektive 2,3 per 100 PYR. Utslagen som observerades i kliniska studier var milda till måttliga i svårighetsgrad och resulterade inte i utsättande av behandling (se avsnitt 4.4).

Patienter med samtidig infektion av hepatit B och/eller hepatit C-virus

I kliniska studier med raltegravir i kombination med andra läkemedel mot hiv-1 hade 79 patienter samtidig infektion av hepatit B, 84 patienter samtidig infektion av hepatit C och 8 patienter samtidig infektion av hepatit B och C. Generellt sett var säkerhetsprofilen för raltegravir hos patienter med samtidig infektion av hepatit B- och/eller hepatit C-virus likartad den för patienter utan samtidig infektion av hepatit B- och/eller hepatit C-virus, även om frekvensen onormala ASAT- och ALAT-värden var något högre i undergruppen med samtidig infektion av hepatit B och/eller hepatit C-virus.

Hos behandlingserfarna patienter sågs vid vecka 96 onormala laboratorievärden (grad 2 eller högre, som utgjorde en försämring av grad jämfört med utgångsvärdet för ASAT, ALAT eller totalt bilirubin) hos 29%, 34% respektive 13% av patienterna som behandlats med raltegravir och som hade samtidig infektion, jämfört med 11%, 10% respektive 9% av övriga patienter som behandlats med raltegravir. Hos behandlingsnaiva patienter sågs vid vecka 240 onormala laboratorievärden, grad 2 eller högre, som utgjorde en försämring av graden jämfört med utgångsvärdet för ASAT, ALAT eller totalt bilirubin hos 22%, 44% respektive 17% av patienterna som behandlats med raltegravir och som hade samtidig infektion, jämfört med 13%, 13% respektive 5% av övriga patienter som behandlats med raltegravir.

Pediatrik population

Barn och ungdomar mellan 2 till 18 år

I IMPAACT P1066 har raltegravir i kombination med andra antiretrovirala läkemedel studerats hos 126 antiretrovirala behandlingserfarna hiv-1-infekterade barn och ungdomar 2 till 18 år gamla (se avsnitt 5.1 och 5.2). Av de 126 patienterna fick 96 den rekommenderade dosen av raltegravir.

Hos dessa 96 barn och ungdomar var frekvens, typ och allvarlighetsgrad av läkemedelsrelaterade biverkningar fram till vecka 48 jämförbara med de som observerats hos vuxna.

En patient fick läkemedelsrelaterade kliniska biverkningar såsom psykomotorisk hyperaktivitet grad 3, onormalt beteende och insomni, en patient fick läkemedelsrelaterat allvarligt allergiskt utslag grad 2.

En patient fick läkemedelsrelaterade laboratorieavvikelser, ASAT grad 4 och ALAT grad 3, vilka betraktades som allvarliga.

Spädbarn och småbarn mellan 4 veckor till yngre än 2 år

I IMPAACT P1066 har raltegravir i kombination med andra antiretrovirala läkemedel även studerats hos 26 hiv-1-infekterade spädbarn och småbarn som var 4 veckor till yngre än 2 år (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Hos dessa 26 spädbarn och småbarn var frekvens, typ och allvarlighetsgrad av läkemedelsrelaterade biverkningar fram till vecka 48 jämförbara med de som observerats hos vuxna.

En patient fick allvarliga läkemedelsrelaterade allergiska utslag (grad 3) som resulterade i avbruten behandling.

Hiv-1 exponerade nyfödda barn

De spädbarn som inkluderades i IMPAACT P1110 (se avsnitt 5.2) var åtminstone 37 graviditetsveckor och vägde minst 2 kg. Sexton (16) nyfödda barn fick 2 doser av Isentress under de första 2 levnadsveckorna och 26 nyfödda barn fick daglig dosering under 6 veckor; samtliga följdes under 24 veckor. Det förekom inga läkemedelsrelaterade kliniska biverkningar, men tre läkemedelsrelaterade laboriemässiga biverkningar observerades (en övergående neutropeni av grad 4 hos en patient som fick zidovudin för att förhindra överföring från mamma till foster (PMTCT) och två förhöjningar av bilirubin (en grad 1 och en grad 2) vilka ansågs icke-allvarliga och inte krävde specifikt riktad terapi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Ingen specifik information finns tillgänglig beträffande behandling vid överdosering med raltegravir.

I händelse av överdosering är det rimligt att vidta understödande åtgärder, t ex att avlägsna icke-absorberat material från magtarmkanalen, inrätta klinisk övervakning (inklusive elektrokardiogram) samt initiera understödande behandling om så behövs. Det bör beaktas att raltegravir i klinisk användning tillhandahålls som kaliumsolt. I vilken utsträckning raltegravir kan dialyseras är inte känt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antivirala läkemedel för systemiskt bruk, integrashämmare, ATC-kod: J05AJ01.

Verkningsmekanism

Raltegravir är ett läkemedel som blockerar integras från att överföra virus-DNA och är aktivt mot humant immunbristvirus (hiv-1).

Raltegravir hämmar den katalytiska aktiviteten hos integras, ett hiv-kodat enzym som krävs för virusreplikering. Hämmning av integras förhindrar den kovalenta infogningen, eller integreringen, av genomet i värdcellsgenomet. Hiv-genom som inte integreras kan inte styra produktionen av nya infektiösa viruspartiklar. När integreringen hämmas hindras därför virusinfektionen från att spridas.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Vid koncentrationerna 31 ± 20 nM resulterade raltegravir i 95% hämning (IC_{95}) av hiv-1-replikering (i förhållande till en obehandlad, virusinfekterad kultur) i humana T-lymfoidcellkulturer som infekterats med den cellinjeanpassade hiv-1-varianten H9IIIB. Vidare hämmade raltegravir viral replikering i kulturer med mitogenaktiverade, humana, perifera, mononukleära celler i blodet som infekterats med olika, i huvudsak kliniska isolat av hiv-1, inklusive isolat från 5 icke-B-subtyper och isolat som var resistenta mot hämmare av omvänt transkriptas samt proteashämmare. I en analys av singel—cykel-infektion, hämmade raltegravir infektion av 23 hiv-isolat vilka representerar 5 icke-B-subtyper och 5 cirkulerande rekombinanta former med IC_{50} värden från 5 till 12 nM.

Resistens

Flertalet isolat av virus från patienter som sviktade med raltegravir hade hög nivå av resistens mot raltegravir som uppkommit på grund av två eller flera mutationer i integras. Flertalet hade en specifik mutation på aminosyra 155 (N155 ändrades till H), aminosyra 148 (Q148 ändrades till H, K eller R), eller aminosyra 143 (Y143 ändrades till H, C eller R) tillsammans med en eller flera ytterligare integrasmutationer (t ex L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). De specifika mutationerna reducerade den virala mottagligheten för raltegravir och tillägg av andra mutationer resulterade i ytterligare reduktion av mottagligheten för raltegravir. Faktorer som minskade sannolikheten för utveckling av resistens inkluderade ett lägre utgångsvärde för virusmängden i blodet ("viral load") och användning av annan antiretroviral terapi. Mutationer som innebär resistens mot raltegravir innebär i allmänhet också resistens mot integrashämmaren elvitegravir. Mutationer vid aminosyra 143 innebär större resistens mot raltegravir än mot elvitegravir och E92Q-mutationen innebär större resistens mot elvitegravir

än mot raltegravir. Virus som har en mutation vid aminosyra 148 tillsammans med en eller flera andra raltegravirresistensmutationer kan också ha kliniskt signifikant resistens mot dolutegravir.

Klinisk erfarenhet

Bevis för effekt av raltegravir baserades på analyser av 96-veckors data från två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier (BENCHMRK 1 och BENCHMRK 2, Protokoll 018 och 019) hos antiretroviralt behandlingserfarna hiv-1-infekterade vuxna patienter och analys av 240-veckors data från en randomiserad, dubbelblind, aktiv kontrollstudie (STARTMRK, Protokoll 021) hos antiretroviralt behandlingsnaiva hiv-1-infekterade vuxna patienter.

Effekt

Behandlingserfarna vuxna patienter

BENCHMRK 1 och BENCHMRK 2 (multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier) utvärderade säkerheten och den antiretrovirala aktiviteten hos raltegravir 400 mg två gånger dagligen mot placebo i kombination med optimerad bakgrundsterapi (OBT), för hiv-infekterade patienter, 16 år eller äldre, med dokumenterad resistens mot minst 1 läkemedel i var och en av 3 klasser (NRTI, NNRTI och PI) av antiretrovirala behandlingar. Före randomiseringen valdes OBT av prövaren med utgångspunkt från patientens tidigare behandlingshistorik liksom även på genotypisk och fenotypisk testning av viral resistens vid utgångsvärdet.

Demografiska data (kön, ålder och etniskt ursprung) och utgångskaraktäristika var jämförbara mellan grupperna som fick raltegravir 400 mg två gånger dagligen och placebo. Patienterna hade tidigare exponerats för i median, 12 antiretrovirala läkemedel under 10 år. I median användes 4 ART i OBT.

Resultat av analys vid vecka 48 och vecka 96

Bestående utfall (vecka 48 och 96) för patienter som behandlades med den rekommenderade dosen raltegravir 400 mg två gånger dagligen från studierna BENCHMRK 1 och BENCHMRK 2 sammantaget visas i tabell 4.

Tabell 4
Effektresultat vid vecka 48 och vecka 96

BENCHMRK 1 och 2 sammantaget	Vecka 48		Vecka 96	
	Raltegravir 400 mg två gånger dagligen + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg två gånger dagligen + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Procent hiv-RNA < 400 kopior/ml (95% KI)				
Alla patienter [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Utgångskaraktäristika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopior/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-cellantal ≤ 50 celler/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
och ≤ 200 celler/mm ³				
> 200 celler/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Sensitivitetspoäng (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 och över	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)

BENCHMRK 1 och 2 sammantaget	Vecka 48		Vecka 96	
	Raltegravir 400 mg två gånger dagligen + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg två gånger dagligen + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Procent Hiv-RNA < 50 kopior/ml (95% KI)				
Alla patienter [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Utgångskaraktistika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopior/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-cellantal ≤ 50 celler/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 och	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)
Sensitivitetspoäng (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 och över	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Genomsnittlig förändring av CD4-cellantal (95% KI), celler/mm³				
Alla patienter [‡]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Utgångskaraktistika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopior/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-cellantal ≤ 50 celler/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 och ≤ 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)
Sensitivitetspoäng (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 och över	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Avbruten behandling räknas som terapivikt: patienter som avbröt behandlingen i förtid tillskrivs terapivikt därefter. Antal (%) patienter med behandlingssvar och tillhörande 95% konfidensintervall (KI) rapporterades.

[‡] Vid analys justerad för prognostiska faktorer, extrapolerades brist på virologiskt svar för att bestämma andelen individer med <400 respektive <50 viruskopior/ml. För medelförändring av CD4-tal, extrapolerades baslinjevärde hos dem som inte svarat virologiskt.

[§] Den genotypiska sensitivitetspoängen (GSS) definierades som de sammanlagda perorala ART i OBT för vilka en patients virala isolat uppvisade genotypisk sensitivitet, baserat på tester av genotypisk resistens. Användning av enfuvirtid i OBT hos enfuvirtidnaiva patienter räknades som ett aktivt läkemedel i OBT. På samma sätt räknades användning av darunavir i OBT hos darunavimaiva patienter som ett aktivt läkemedel i OBT.

Virologiskt svar med värdet för hiv-RNA på <50 kopior/ml uppnåddes med raltegravir hos 61,7% av patienterna vid vecka 16, 62,1% vid vecka 48 (ITT, avbruten behandling = icke responder) och hos 57,0% vid vecka 96. En del patienter fick viral rebound-effekt mellan vecka 16 och vecka 96. Faktorer som förknippades med svikt inkluderar högt utgångsvärde för virusmängden i blodet ("viral load") och OBT som inte inkluderade minst ett potent aktivt läkemedel.

Övergång till raltegravir

Studierna SWITCHMRK 1 och 2 (protokoll 032 och 033) utvärderade hiv-infekterade patienter som fick suppressiv behandling (hiv RNA vid screening <50 kopior/ml; stabil behandling >3 månader) med lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 tabletter två gånger dagligen plus minst 2 nukleosida omvända transkriptashämmare, samt randomiserade dem 1:1 till fortsatt lopinavir (+) ritonavir 2 tabletter två gånger dagligen (n=174 respektive n=178) eller ersatte lopinavir (+) ritonavir med raltegravir 400 mg två gånger dagligen (n=174 respektive n=176). Patienter som tidigare drabbats av virologisk svikt uteslöts inte och antalet tidigare antiretroviral behandlingar begränsades inte.

Dessa studier avslutades efter den första effektanalysen vid vecka 24 då non-inferiority inte kunde påvisas för raltegravir jämfört med lopinavir (+) ritonavir. I båda studierna upprätthölls vid vecka 24 suppression av hiv RNA till mindre än 50 kopior/ml hos 84,4% av raltegravir-gruppen jämfört med 90,6% av lopinavir (+) ritonavir-gruppen (Avbruten behandling = Terapisvikt). Se avsnitt 4.4 vad gäller behov av administrering av raltegravir tillsammans med två andra aktiva läkemedel.

Behandlingsnaiva vuxna patienter

STARTMRK (multicenter, randomiserad, dubbelblind, aktiv kontrollstudie) utvärderade säkerheten och antiretroviral aktivitet hos raltegravir 400 mg två gånger dagligen jämfört med efavirenz 600 mg vid sänggåendet, i kombination med emtricitabin (+) tenofoviridisoproxilfumarat, hos behandlingsnaiva hiv-infekterade patienter med hiv RNA >5000 kopior/ml. Vid randomisering stratifierades patienterna med screening avseende hiv RNA-nivå ($\leq 50\ 000$ kopior/ml; respektive $> 50\ 000$ kopior/ml) samt hepatit B eller C-status (positiv eller negativ). Demografiska data (kön, ålder och ursprung) och utgångskaraktistika var jämförbara hos gruppen som fick raltegravir 400 mg två gånger dagligen och gruppen som fick efavirenz 600 mg vid sänggåendet.

Resultat av analys vid vecka 48 och vecka 240

När det gäller det primära effektmåttet var andelen patienter som uppnått hiv RNA < 50 kopior/ml vid vecka 48, 241/280 (86,1%) hos gruppen som behandlades med raltegravir och 230/281 (81,9%) hos gruppen som behandlades med efavirenz. Behandlingsskillnaden (raltegravir - efavirenz) var 4,2% med tillhörande 95% KI (-1,9, 10,3) vilket fastställde att raltegravir inte är sämre än efavirenz (p -värde för non-inferiority $< 0,001$). Vid vecka 240 var behandlingsskillnaden (raltegravir - efavirenz) 9,5% med tillhörande 95% KI (1,7, 17,3). Resultat från STARTMRK vecka 48 och 240 för patienter som behandlades med den rekommenderade dosen raltegravir 400 mg två gånger dagligen visas i tabell 5.

Tabell 5
Effektresultat vid vecka 48 och vecka 240

Studie STARTMRK	Vecka 48		Vecka 240	
	Raltegravir 400 mg två gånger dagligen (N = 281)	Efavirenz 600 mg vid sänggåendet (N = 282)	Raltegravir 400 mg två gånger dagligen (N = 281)	Efavirenz 600 mg vid sänggåendet (N = 282)
Procent hiv-RNA < 50 kopior/ml (95% KI)				
Alla patienter [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Utgångskaraktistika [‡]				
Hiv-RNA $> 100\ 000$ kopior/ml	91 (85, 95) 93 (86, 97)	89 (83, 94) 89 (82, 94)	70 (62, 77) 72 (64, 80)	65 (56, 72) 58 (49, 66)
$\leq 100\ 000$ kopior/ml				
CD4-cellantal	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
≤ 50 celler/mm ³				
> 50 och	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 celler/mm ³				
> 200 celler/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Viral Subtyp Clade B	90 (85, 94) 96 (87, 100)	89 (83, 93) 91 (78, 97)	71 (65, 77) 68 (54, 79)	59 (52, 65) 70 (54, 82)
Icke-Clade B				

Studie STARTMRK	Vecka 48		Vecka 240	
	Raltegravir 400 mg två gånger dagligen (N = 281)	Efavirenz 600 mg vid sänggåendet (N = 282)	Raltegravir 400 mg två gånger dagligen (N = 281)	Efavirenz 600 mg vid sänggåendet (N = 282)
Genomsnittlig förändring av CD4-cellantal (95% KI), celler/mm³				
Alla patienter [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Utgångskaraktäristika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 kopior/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-cellantal				
≤ 50 celler/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 och				
≤ 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)
Viral Subtyp Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Icke-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Avbruten behandling räknas som terapivikt: patienter som avbröt behandlingen i förtid tillskrivs terapivikt därefter. Andelen (%) patienter med behandlingssvar och tillhörande 95% konfidensintervall (KI) rapporteras.

[‡] Vid analys justerad för prognostiska faktorer, extrapolerades brist på virologiskt svar för att bestämma andelen individer med <50 respektive <400 viruskopior/ml. För medelförändring av CD4-tal, extrapolerades baslinjevärdet hos dem som inte svarat virologiskt.

Anmärkning: Analysen baseras på alla tillgängliga data.

Raltegravir och efavirenz administrerades med emtricitabin (+) tenofoviridisoproxilfumarat.

Pediatrisk population

Barn och ungdomar mellan 2 till 18 år

IMPAACT P1066 är en fas I/II öppen behandling, multicenterstudie för att utvärdera den farmakokinetiska profilen, säkerhet, tolerabilitet och effekt av raltegravir hos hiv-infekterade barn. Studien inkluderade 126 behandlingserfarna barn och ungdomar i åldern 2 till 18 år. Patienterna stratifierades efter ålder, ungdomar inkluderades först och därefter successivt yngre barn. Patienterna behandlades med antingen 400 mg tablettformuleringen (6 till 18 års ålder) eller tuggtablettformuleringen (2 till yngre än 12 år). Raltegravir administrerades med en optimerad bakgrundsbehandling.

Det initiala dosfinnarstadiet inkluderade en utförlig farmakokinetisk utvärdering. Val av dos baserades på att få liknande exponering av raltegravir i plasma och dalvärdeskoncentration som observerats hos vuxna samt acceptabel kortsiktig säkerhet. Efter dosbestämning, inkluderades ytterligare patienter för utvärdering av långsiktig säkerhet, tolerabilitet och effekt. Av de 126 patienterna fick 96 den rekommenderade dosen av raltegravir (se avsnitt 4.2).

Tabell 6

Utgångskaraktäristika och effektresultat vid vecka 24 och 48 från IMPAACT P1066 (2 till 18 års ålder)

Parameter	Final dospopulation	
	N = 96	
Demografiska data		
Ålder (år), median [intervall]	13 [2 -18]	
Manligt kön	49%	
Etniskt ursprung		
Kaukasisk	34%	
Svart	59%	
Utgångskaraktäristika		
Plasma hiv-1 RNA (log ₁₀ kopior/ml), medel [intervall]	4,3 [2,7 - 6]	
CD4-cellantal (celler/mm ³), median [intervall]	481 [0 - 2 361]	
CD4-procent, median [intervall]	23,3% [0 - 44]	
Hiv-1 RNA > 100 000 kopior/ml	8%	
CDC hiv-kategori B eller C	59%	
Tidigare ART-användning per klass		
NNRTI	78%	
PI	83%	
	Vecka 24	Vecka 48
Respons		
Uppnått ≥ 1 log ₁₀ hiv-RNA minskning från ursprungsvärde eller < 400 kopior/ml	72%	79%
Uppnått hiv-RNA < 50 kopior/ml	54%	57%
Medelökning av CD4-cellantal (%) från utgångsvärdet	119 celler/mm ³ (3,8%)	156 celler/mm ³ (4,6%)

Spädbarn och småbarn mellan 4 veckor till yngre än 2 år

IMPAACT P1066 inkluderade även hiv-infekterade spädbarn och småbarn som var 4 veckor till yngre än 2 år, som hade fått tidigare antiretroviral behandling antingen som profylax för att förhindra överföring från mamma till barn (PMTCT) och/eller antiretroviral kombinationsterapi för behandling av hiv-infektion. Raltegravir administrerades som formuleringen granulat till oral suspension, utan hänsyn till mat, i kombination med en optimerad bakgrundsterapi som inkluderade lopinavir plus ritonavir hos två tredjedelar av patienterna.

Tabell 7

Utgångskaraktäristika och effektresultat vid vecka 24 och 48 från IMPAACT P1066 (4 veckor till yngre än 2 år)

Parameter	N = 26	
Demografiska data		
Ålder (veckor), median [intervall]	28 [4-100]	
Manligt kön	65%	
Etniskt ursprung		
Kaukasisk	8%	
Svart	85%	
Utgångskaraktäristika		
Plasma hiv-1 RNA (log ₁₀ kopior/ml), medel [intervall]	5,7 [3,1-7]	
CD4-cellantal (celler/mm ³), median [intervall]	1 400 [131-3 648]	
CD4-procent, median [intervall]	18,6% [3,3-39,3]	
Hiv-1 RNA > 100 000 kopior/ml	69%	
CDC hiv-kategori B eller C	23%	
Tidigare ART-användning per klass		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
Respons		
	Vecka 24	Vecka 48
Uppnått ≥ 1 log ₁₀ hiv-RNA minskning från ursprungsvärde eller < 400 kopior/ml	91%	85%
Uppnått hiv-RNA < 50 kopior/ml	43%	53%
Medelökning av CD4-cellantal (%) från utgångsvärdet	500 celler/mm ³ (7,5%)	492 celler/mm ³ (7,8%)
Virologisk svikt		
	Vecka 24	Vecka 48
Icke-respons	0	0
Återfall	0	4
Antal med tillgänglig genotyp*	0	2

*En patient hade en mutation vid position 155.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos friska försökspersoner som erhållit orala engångsdoser av raltegravir i fastande tillstånd har man visat att raltegravir absorberas snabbt med ett t_{max} på omkring 3 timmar efter dosering. AUC och C_{max} för raltegravir ökar proportionellt mot dosen inom dosintervallet 100–1600 mg. C_{12h} för raltegravir ökar proportionellt mot dosen inom dosintervallet 100–800 mg och ökar något mindre än proportionellt mot dosen inom dosintervallet 100–1600 mg. Dosproportionalitet hos patienter har inte fastställts.

Med en dosering två gånger dagligen uppnås farmakokinetiskt steady-state snabbt, inom ungefär de första 2 dagarna av doseringen. Det sker ingen eller en liten ackumulering av AUC och C_{max} , men tecken finns på lätt ackumulering av C_{12h} . Den absoluta biotillgängligheten för raltegravir har inte fastställts.

Raltegravir kan administreras med eller utan mat. Raltegravir administrerades utan hänsyn till mat i de pivotala säkerhets- och effektstudierna av hiv-positiva patienter. Administrering av multipla doser av raltegravir efter en måltid med måttlig fetthalt påverkade inte AUC för raltegravir i en kliniskt betydelsefull grad, ökningen var 13% jämfört med på fastande mage. Raltegravir C_{12h} var 66% högre och C_{max} var 5% högre efter en måltid med måttlig fetthalt jämfört med på fastande mage. Administrering av raltegravir efter en måltid med hög fetthalt ökade AUC och C_{max} ungefär 2-faldigt och C_{12h} 4,1-faldigt. Administrering av raltegravir efter en måltid med låg fetthalt minskade AUC och

C_{\max} med 46% respektive 52%. C_{12h} var i huvudsak oförändrat. Mat verkar öka den farmakokinetiska variabiliteten jämfört med fastande tillstånd.

Generellt sågs en betydande inter- och intra-personvariabilitet vad gäller farmakokinetiken för raltegravir. För C_{12h} som sågs i BENCHMRK 1 och 2, var variationskoefficienten (CV) för inter-personvariabiliteten = 212% och för intra-personvariabiliteten = 122%. Källor till variabilitet kan inkludera skillnader vad gäller samtidig administrering med mat och samtidig behandling med andra läkemedel.

Distribution

Raltegravir är bundet till humant plasmaprotein till cirka 83% inom koncentrationsintervallet 2-10 μM .

Raltegravir passerade med lätthet moderkakan hos råttor, men penetrerade inte hjärnan i någon märkbar utsträckning.

I två studier med hiv-1-infekterade patienter som behandlats med raltegravir 400 mg två gånger dagligen, kunde raltegravir lätt detekteras i cerebrospinalvätskan. I den första studien (n=18), var koncentrationen i cerebrospinalvätskan i median 5,8% (intervall 1 till 53,5%) av den motsvarande plasmakoncentrationen. I den andra studien (n=16) var koncentrationen i cerebrospinalvätskan i median 3% (intervall 1 till 61%) av den motsvarande plasmakoncentrationen. Dessa andelar i median är cirka 3 till 6 gånger lägre än den fria fraktionen raltegravir i plasma.

Metabolism och utsöndring

Den skenbara terminala halveringstiden för raltegravir är ungefär 9 timmar, med en kortare α fas halveringstid (~ 1 timme), vilken står för stora delar av AUC. Efter administrering av en peroral dos radiomärkt raltegravir utsöndrades cirka 51% och 32% av dosen i faeces respektive urinen. I faeces förekom enbart raltegravir, varav merparten troligen härrör från hydrolys av raltegravirglukuronid som utsöndrats i gallan enligt observationer i prekliniska djurmodeller. Två komponenter, raltegravir och raltegravirglukuronid, sågs i urinen, och svarade för cirka 9% respektive 23% av dosen. Den huvudsakliga cirkulerande beståndsdelan var raltegravir som svarade för cirka 70% av den totala radioaktiviteten. Den återstående radioaktiviteten i plasma härrörde från raltegravirglukuronid. Studier som använder isoformselektiva kemiska hämmare och cDNA-uttryckta UDP-glukuronosyltransferaserna (UGT) visar att UGT1A1 är det huvudsakliga enzymet som svarar för bildandet av raltegravirglukuronid. Följaktligen indikerar data att den huvudsakliga mekanismen för clearance av raltegravir hos människor är UGT1A1-medierad glukuronidering.

UGT1A1-polymorfism

I en jämförelse av 30 försökspersoner med *28/*28-genotyp och 27 försökspersoner med vildtyps-genotyp, uppgick det geometriska medelvärdet av kvoten (90% CI) för AUC till 1,41 (0,96, 2,09) och det geometriska medelvärdet av kvoten för C_{12h} till 1,91 (1,43, 2,55). Dosjustering anses inte nödvändigt hos personer med reducerad UGT1A1 aktivitet på grund av genetisk polymorfism.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Baserat på en studie avseende formuleringsjämförelse hos friska frivilliga vuxna, har tuggtabletten och granulatet till oral suspension en högre oral biotillgänglighet jämfört med 400 mg tabletten. I denna studie medförde administrering av tuggtabletten tillsammans med en måltid med hög fetthalt till i genomsnitt 6% minskning av AUC, 62% minskning av C_{\max} och 188% ökning av C_{12h} jämfört med administrering i fastande tillstånd. Administrering av tuggtabletten med en måltid med hög fetthalt påverkar inte farmakokinetiken för raltegravir i någon klinisk meningsfull grad och tuggtabletten kan administreras utan hänsyn till mat. Effekten av mat på granulat till oral suspension studerades inte.

Tabell 8 visar farmakokinetiska parametrar för 400 mg tablett, tuggetablett och granulaten till oral suspension uppdelat efter kroppsvikt.

Tabell 8
Farmakokinetiska parametrar för raltegravir IMPAACT P1066 enligt dosadministrering i avsnitt 4.2

Kroppsvikt	Formulering	Dos	N*	Geometriskt medel (%CV [†]) AUC _{0-12hr} (µM*h)	Geometriskt medel (%CV [†]) C _{12hr} (nM)
≥25 kg	Filmraderad tablett	400 mg två gånger dagligen	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Tuggetablett	Viktbaserad dosering, se doseringstabeller för tuggetabletten	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 till mindre än 25 kg	Tuggetablett	Viktbaserad dosering, se doseringstabeller för tuggetabletten	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 till mindre än 20 kg	Oral suspension	Viktbaserad dosering, se doseringstabell 1	19	24,5 (43%)	113 (69%)

*Antal patienter med utförliga farmakokinetiska (PK) resultat vid den finala rekommenderade dosen.
†Geometrisk variationskoefficient.

Hiv-1 exponerade nyfödda barn

IMPAACT P1110 är en fas I studie i vilken säkerheten och farmakokinetiken av raltegravir granulat till suspension (GFS) med standardbehandling PMTCT utvärderats hos hiv-1 exponerade nyfödda barn. Kohort 1 (N=16, 10 exponerade och 6 icke-exponerade för raltegravir *in utero*) fick 2 engångsdoser raltegravir GFS (inom 48 timmar och vid 7-10 dagar efter födseln). Kohort 2 (N=26, alla icke-exponerade för raltegravir *in utero*) fick raltegravir GFS i 6 veckor: 1,5 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen med start inom 48 timmar från födseln till och med vecka 1, 3 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen från vecka 2 till 4, och 6 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen vecka 5 och 6.

Tabell 9 visar farmakokinetiska parametrar för nyfödda barn i kohort 2 vid födseln och vid 2 veckors ålder. Eliminering av raltegravir *in vivo* hos människa sker primärt via UGT1A1-medierad glukoronidering. Katalytisk aktivitet hos UGT1A1 är försumbar vid födseln och utvecklas efter födseln. Den rekommenderade dosen till nyfödda barn under 4 veckors ålder tar i beaktande den snabba ökningen i aktivitet hos UGT1A1 och clearance från födseln till 4 veckors ålder.

Tabell 9: Farmakokinetiska parametrar för raltegravir IMPAACT P1110 enligt ålders- och viktbaserad dosering av granulat till suspension

Ålder (timmar/dagar) vid insamling av PK-data	Dos (se Tabell 2)	N*	Geometriskt medelvärde (%CV [†]) AUC (mg*h/l)	Geometriskt medelvärde (%CV [†]) C _{dal} värde (ng/ml)
Födsel – 48 timmar	1,5 mg/kg en gång dagligen	25	38,2 (38,4%) [‡]	947,9 (64,2%) [‡]
15 till 18 dagar	3,0 mg/kg två gånger dagligen	23	14,3 (43,3%) [§]	558 (83,7%) [§]

*Antal patienter med omfattande farmakokinetiska (PK) resultat vid den slutgiltiga rekommenderade dosen.
† Geometrisk variationskoefficient.
‡AUC_{0-24hr} (N = 24); C_{24hr}
§AUC_{0-12hr}; C_{12hr}

Äldre

Det fanns ingen kliniskt betydelsefull ålderseffekt på farmakokinetiken för raltegravir hos friska personer eller patienter med hiv-1-infektion i den studerade åldersgruppen (19 till 84 år, med ett fåtal individer över 65 år).

Kön, etniskt ursprung och BMI

Inga kliniskt viktiga farmakokinetiska skillnader sågs på grund av kön, etniskt ursprung eller kroppsmasseindex (BMI) hos vuxna.

Nedsatt njurfunktion

Renalt clearance för det oförändrade läkemedlet är en mindre betydelsefull elimineringsväg. Hos vuxna sågs inga kliniskt viktiga farmakokinetiska skillnader mellan patienter med svår njursvikt och friska försökspersoner (se avsnitt 4.2). Eftersom det inte är känt till vilken grad raltegravir är dialyserbart, bör dosering före dialys undvikas.

Nedsatt leverfunktion

Raltegravir elimineras huvudsakligen via glukuronidering i levern. Hos vuxna sågs inga kliniskt viktiga farmakokinetiska skillnader mellan patienter med måttlig leversvikt och friska försökspersoner. Effekten av svår leversvikt på farmakokinetiken hos raltegravir har inte studerats (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska toxikologistudier, inkluderande gängse studier avseende allmäntoxicitet, upprepad dosering avseende toxicitet, genotoxicitet, utvecklingstoxicitet och juvenil toxicitet, har utförts med raltegravir på möss, råttor, hundar och kaniner. Effekter vid exponeringsnivåer betydligt högre än vid kliniska exponeringsnivåer visar inga särskilda risker för människa.

Mutagenicitet

Inga tecken på mutagenicitet eller genotoxicitet sågs i *in vitro* mikrobiella mutagenes (Ames)-tester, *in vitro*-tester av DNA-skador med alkalisk eluering eller i *in vitro*- och *in vivo*-studier av kromosomavvikelser.

Karcinogenicitet

En karcinogenicitetsstudie med raltegravir hos möss visade ingen karcinogen potential. Vid de högsta dosnivåerna, 400 mg/kg/dygn hos honor och 250 mg/kg/dygn hos handjur, var den systemiska exponeringen jämförbar med den vid en terapeutisk dos om 400 mg två gånger dagligen. Hos råttor sågs tumörer (skivepitelkarcinom) i nos/nasofarynx vid 300 och 600 mg/kg/dygn hos honråttor och vid 300 mg/kg/dygn hos hanråttor. Denna neoplasia kan bero på lokal deposition och/eller aspiration av läkemedel i nosens/nasofarynx slemhinna under oral tillförsel via sond med kronisk irritation och inflammation som följd; fyndet är troligtvis av begränsad betydelse för den avsedda kliniska användningen. Vid dosnivåer där ingen negativ effekt sågs (NOAEL), var den systemiska exponeringen jämförbar med den vid en terapeutisk dos om 400 mg två gånger dagligen. Gängse genotoxicitetsstudier för bedömning av mutagenicitet och klastogenicitet var negativa.

Utvecklingstoxicitet

Raltegravir var inte teratogent i studier avseende utvecklingstoxicitet på råttor och kaniner. En lätt ökning av incidensen av övertaliga revben, en variant i den normala utvecklingsprocessen, sågs hos råttfoster vars mödrar hade exponerats för raltegravir vid cirka 4,4 gånger human exponering vid 400 mg två gånger dagligen baserat på AUC_{0-24 h}. Inga utvecklingseffekter sågs vid 3,4 gånger human exponering vid 400 mg två gånger dagligen baserat på AUC_{0-24 h}. Likartade effekter sågs inte hos kaniner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

- Hydroxipropylcellulosa
- Sukralos
- Mannitol (E 421)
- Monoammonium glycyrrhizinat
- Sorbitol (E 420)
- Fruktos
- Banansmakämne
- Sackaros
- Krospovidon typ A
- Magnesiumstearat
- Hypromellos 2910/6cP
- Makrogol/PEG 400
- Etylcellulosa 20 cP
- Ammoniumhydroxid
- Triglycerider, medellångkedjiga
- Oljesyra
- Mikrokristallin cellulosa
- Karmellosnatrium

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år för oöppnad dospåse.

Efter beredning: 30 minuter vid förvaring vid högst 30 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PET/aluminium/LLDPE dospåsar.

En kartong innehåller 60 dospåsar, två orala doseringssprutor av vardera storleken: 1 ml, 3 ml och 10 ml samt 2 blandningskoppar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Varje dospåse för engångsbruk innehåller 100 mg raltegravir som ska blandas i 10 ml vatten vilket ger en slutlig koncentration på 10 mg/ml.

Efter administrering av önskad dos kan resterande suspension i blandningskoppen inte återanvändas och måste kasseras.

Föräldrar och/eller vårdgivare ska instrueras om att läsa häftet med bruksanvisningen innan beredning och administrering av ISENTRESS granulat till oral suspension för pediatrika patienter.

- Dosen ska administreras oralt inom 30 minuter efter beredning.

- Fullständiga anvisningar om beredning och administrering av suspensionen finns i häftet med bruksanvisningen som finns i kartongen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/436/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 20 december 2007
Datum för den senaste förnyelsen: 14 maj 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong för 400 mg filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ISENTRESS 400 mg filmdragerade tabletter
raltegravir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 400 mg raltegravir (som kalium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter
Multipack: 180 (3 burkar med 60) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Byt inte ut detta läkemedel mot andra styrkor eller beredningsformer av Isentress utan att först tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/436/001
EU/1/07/436/002 180 filmdragerade tabletter (3 burkar med 60)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ISENTRESS 400 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Burk för ISENTRESS 400 mg filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ISENTRESS 400 mg filmdragerade tabletter
raltegravir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 400 mg raltegravir (som kalium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Byt inte ut detta läkemedel mot andra styrkor eller beredningsformer av Isentress utan att först tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

MSD

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong för 600 mg filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ISENTRESS 600 mg filmdragerade tabletter
raltegravir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 600 mg raltegravir (som kalium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter
Multipack: 180 (3 burkar med 60) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas
Två tabletter en gång dagligen

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Byt inte ut detta läkemedel mot andra styrkor eller beredningsformer av Isentress utan att först tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/436/006
EU/1/07/436/007 180 filmdragerade tabletter (3 burkar med 60)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ISENTRESS 600 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Burk för ISENTRESS 600 mg filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ISENTRESS 600 mg filmdragerade tabletter
raltegravir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 600 mg raltegravir (som kalium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas
Två tabletter en gång dagligen

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Byt inte ut detta läkemedel mot andra styrkor eller beredningsformer av Isentress utan att först tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

MSD

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong för 100 mg tuggtabletter

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ISENTRESS 100 mg tuggtabletter
raltegravir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 100 mg raltegravir (som kalium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även fruktos, sorbitol, sackaros och aspartam. **Se bipacksedeln för ytterligare information.**

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 tuggtabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Tas via munnen

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Byt inte ut detta läkemedel mot andra styrkor eller beredningsformer av Isentress utan att först tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/436/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ISENTRESS 100 mg tuggtabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ISENTRESS 100 mg-etikett för burk

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ISENTRESS 100 mg tuggtabletter
raltegravir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 100 mg raltegravir (som kalium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även fruktos, E 420, sackaros, och E 951. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 tuggtabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Tas via munnen

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Byt inte ut detta läkemedel mot andra styrkor eller beredningsformer av Isentress utan att först tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

MSD

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/436/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong för 25 mg tuggtabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ISENTRESS 25 mg tuggtabletter
raltegravir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 25 mg raltegravir (som kalium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även fruktos, sorbitol, sackaros och aspartam. **Se bipacksedeln för ytterligare information.**

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 tuggtabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Tas via munnen

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Byt inte ut detta läkemedel mot andra styrkor eller beredningsformer av Isentress utan att först tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/436/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ISENTRESS 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ISENTRESS 25 mg-etikett för burk

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ISENTRESS 25 mg tuggtabletter
raltegravir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 25 mg raltegravir (som kalium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även fruktos, E 420, sackaros och E 951. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 tuggtabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Tas via munnen

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Byt inte ut detta läkemedel mot andra styrkor eller beredningsformer av Isentress utan att först tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

MSD

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/436/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong för 100 mg granulat till oral suspension

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ISENTRESS 100 mg granulat till oral suspension
raltegravir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje dospåse innehåller 100 mg raltegravir (som kalium). Efter beredning har den orala suspensionen koncentrationen 10 mg per ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även fruktos, sorbitol och sackaros. **Se bipacksedeln för ytterligare information.**

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 dospåsar, två orala doseringssprutor av vardera storleken: 1 ml, 3 ml och 10 ml samt 2 blandningskoppar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln och bruksanvisningen före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Byt inte ut detta läkemedel mot andra styrkor eller beredningsformer av Isentress utan att först tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/436/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ISENTRESS 100 mg granulat till oral suspension

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Dospåse för ISENTRESS 100 mg granulat till oral suspension - påsfolie

1. LÄKEMEDELETS NAMN

ISENTRESS 100 mg granulat
raltegravir
Ska sväljas

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Isentress 400 mg filmdragerade tabletter raltegravir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig. Om du är förälder till ett barn som tar Isentress, läs denna information noga tillsammans med ditt barn.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal, eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig eller ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Isentress är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Isentress
3. Hur du tar Isentress
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Isentress ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Isentress är och vad det används för

Vad Isentress är

Isentress innehåller den aktiva substansen raltegravir. Isentress är ett antiviralt läkemedel som används mot humant immunbristvirus (hiv). Detta är det virus som orsakar förvärvat immunbristsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS).

Hur Isentress fungerar

Hiv-viruset producerar ett enzym som kallas hiv-integras vilket hjälper viruset att föröka sig i cellerna i kroppen. Isentress hindrar enzymet från att fungera. När Isentress används tillsammans med andra läkemedel kan detta minska mängden hiv i blodet (s.k. "viral load") och öka antalet CD4-celler (en typ av vita blodkroppar som spelar en viktig roll i människans immunsystem för att motverka infektion). Att minska mängden hiv i blodet kan medverka till att hålla ditt immunsystem friskt. Detta innebär att din kropp lättare kan bekämpa infektioner.

När Isentress ska användas

Isentress används för att behandla de som infekterats med hiv. Din läkare har ordinerat Isentress för att hjälpa till att hålla din hiv-infektion under kontroll.

2. Vad du behöver veta innan du tar Isentress

Ta inte Isentress:

- om du är allergisk mot raltegravir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Isentress.

Kom ihåg att Isentress inte kan bota hiv-infektion. Detta innebär att du även i fortsättningen kan få infektioner eller andra sjukdomar som är förknippade med hiv. Du bör fortsätta att träffa läkare regelbundet medan du tar detta läkemedel.

Psykiska besvär

Tala om för läkare om du tidigare haft depression eller psykisk sjukdom. Depression inklusive självmordstankar och självmordshandlingar har rapporterats hos vissa patienter som använder detta läkemedel, speciellt hos patienter som tidigare haft depression eller psykisk sjukdom.

Skelettbesvär

Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör på grund av förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex (BMI). Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Om du upplever några av dessa symtom, informera din läkare.

Leverproblem

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tidigare har haft problem med din lever, inklusive hepatit B eller C. Din läkare kan vilja utvärdera hur allvarlig din leversjukdom är före beslut om du kan använda detta läkemedel.

Infektioner

Tala omedelbart om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du märker några symtom på infektion, såsom feber och/eller sjukdomskänsla. Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion och som tidigare haft opportunistiska infektioner (infektioner till följd av nedsatt immunförsvaret), kan tecken och symtom på inflammation från dessa tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligen på en förbättring av kroppens immunsvaret, vilket gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kan ha funnits utan några tydliga symtom.

Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Muskelproblem

Kontakta omedelbart läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever oförklarlig muskelsmärta, ömhet eller svaghet under behandling med detta läkemedel.

Hudproblem

Kontakta läkare omgående om du får hudutslag. Svåra och livshotande hud- och överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos vissa patienter som tagit detta läkemedel.

Andra läkemedel och Isentress

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, receptfria såväl som receptbelagda.

Isentress kan interagera med andra läkemedel.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta:

- magsyranneutraliserande läkemedel (medel som motverkar eller neutraliserar syran i magsäcken för att minska besvär med matsmältning och halsbränna). Det rekommenderas inte att ta Isentress med vissa magsyranneutraliserande läkemedel (de som innehåller aluminium och/eller magnesium). Tala med din läkare om andra magsyranneutraliserande läkemedel du kan ta.
- järnsalter (används för att behandla och förebygga järnbrist eller anemi). Du bör vänta minst två timmar mellan intag av järnsalter och intag av Isentress, eftersom dessa läkemedel kan minska effekten av Isentress.
- rifampicin (ett läkemedel som används för behandling av vissa infektioner, såsom tuberkulos), eftersom det kan sänka nivåerna av Isentress. Din läkare kan överväga att öka din dos av

Isentress om du tar rifampicin.

Isentress med mat och dryck

Se avsnitt 3.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- Amning rekommenderas inte för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken.
- Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du diskutera detta med din läkare så snart som möjligt.

Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar något läkemedel om du är gravid eller ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Använd inte maskiner, kör inte bil eller cykla om du känner dig yr efter att ha tagit detta läkemedel.

Isentress innehåller laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Isentress innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Isentress

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker. Isentress måste användas i kombination med andra läkemedel mot hiv.

Hur mycket du ska ta

Vuxna

Rekommenderad dos är 1 tablett (400 mg) via munnen två gånger dagligen.

Användning för barn och ungdomar

Rekommenderad dos av Isentress är 400 mg via munnen, två gånger dagligen för ungdomar och barn som väger minst 25 kg.

Tugga, krossa eller dela inte tablettorna då det kan förändra läkemedelsnivån i din kropp. Detta läkemedel kan tas med eller utan mat eller dryck.

Isentress finns även som en 600 mg tablett, en tuggtablett och som granulat till oral suspension. Byt inte mellan 400 mg tablett, 600 mg tablett, tuggtablett eller granulat till oral suspension utan att först tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Om du har tagit för stor mängd av Isentress

Ta inte fler tabletter än vad läkaren rekommenderar. Ta kontakt med läkaren om du har tagit för många tabletter.

Om du har glömt att ta Isentress

- Om du glömmer en dos, ta den så snart du kommer ihåg det.
- Om det har hunnit bli dags för nästa dos ska du dock hoppa över den glömda tablett och återgå till det vanliga schemat.

- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Isentress

Det är viktigt att du använder Isentress exakt som din läkare har instruerat. Ändra inte dosen eller sluta inte att ta detta läkemedel utan att först tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Sluta inte ta läkemedlet eftersom:

- Det är mycket viktigt att du tar alla läkemedel mot hiv som du har ordinerats och vid rätt tidpunkt på dagen. Detta bidrar till att läkemedlen fungerar bättre. Det minskar också risken för att dina läkemedel slutar fungera mot hiv (s.k. läkemedelsresistens).
- När dina Isentress-tabletter börjar ta slut ska du se till att få mer från läkaren eller apoteket. Anledningen är att det är mycket viktigt att du inte blir utan läkemedlet, även om det bara är en kort tid. Ett kort uppehåll i medicineringen kan vara tillräckligt för att mängden virus i blodet ska öka. Detta kan betyda att hiv-viruset kan utveckla resistens mot Isentress och därför bli svårare att behandla.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar-dessa är mindre vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 100 användare)

Kontakta en läkare omedelbart om du observerar något av följande:

- herpesinfektioner inklusive bältros
- blodbrist, även sådan orsakad av lågt järnvärde
- tecken och symtom på infektion eller inflammation
- psykisk störning
- självmordsavsikt eller -försök
- magsäcksinflammation
- leverinflammation
- leversvikt
- allergiskt utslag
- vissa njurproblem
- läkemedelsintag i större mängder än vad som rekommenderats

Kontakta en läkare omedelbart om du observerar någon av biverkningarna ovan.

Vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 10 användare):

- minskad aptit
- sömnsvårigheter, onormala drömmar, mardrömmar, onormalt beteende, känsla av djup ledsamhet och värdelöshet
- yrsel, huvudvärk
- svindel
- väderspänning, buksmärta, diarré, ökad gasbildning i magen eller tarmen, illamående, kräkningar, matsmältningsbesvär, rapningar
- olika typer av utslag (inträffar oftare vid kombination med darunavir)
- trötthet, ovanlig trötthet eller svaghet, feber
- förhöjda levervärden vid blodprov, onormala vita blodkroppar, förhöjda halter av blodfetter, förhöjda nivåer av enzymer från spottkörtlar eller bukspottkörtel

Mindre vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 100 användare):

- infektion i hårsäckarna, influensa, hudinfektion på grund av virus, kräkningar eller diarré på grund av infektion, övre luftvägsinfektion, böld i lymfkörtel
- vårtor

- smärtor i lymfkörtlarna, lågt antal vita blodkroppar som bekämpar infektion, svullna körtlar på halsen, i armhåla och ljumske
- allergisk reaktion
- ökad aptit, diabetes, förhöjda halter av kolesterol och fettsyror i blodet, höga blodsockerhalter, överdriven törst, kraftig viktnedgång, höga blodfetter (såsom kolesterol och triglycerider), kropps fettsubbnig
- oro, förvirring, nedstämdhet, humörförändringar, panikattack
- minnesförlust, smärta i handen till följd av tryck på en nerv, bristande uppmärksamhet, yrsel när man snabbt ställer sig upp, smakförändringar, ökad sömnlighet, brist på energi, glömska, migränhuvudvärk, känselbortfall, domningar eller svaghet i armar och/eller ben, krypningar, sömnlighet, spänningshuvudvärk, darrningar, dålig sömnkvalitet
- synstörningar
- surr, susningar, visslingar, ringningar eller andra ihållande ljud i öronen
- hjärtklappning, långsamma hjärtslag, snabba eller oregelbundna hjärtslag
- vallningar, högt blodtryck
- hes, raspig eller ansträngd röst, näsblödningar, nästäppa
- smärta i övre delen av buken, obehagskänsla i ändtarmen, förstoppning, muntorrhet, halsbränna, sväljningssmärta, inflammation i bukspottkörteln, sår eller ömhet i magen eller övre delen av tarmen, blödning från ändtarmen, obehag från magen, tandköttsinflammation, svullen, röd och öm tunga
- fettinlagring i levern
- akne, ovanlig förlust eller uttunning av håret, hudrodnad, ovanlig fettfördelning på kroppen som kan innebära minskat fett på benen, armarna och i ansiktet samt ökat buk fett, överdriven svettning, nattliga svettningar, förtjockad hud med klåda på grund av upprepat kliande, sår på huden, torr hud
- ledvärk, smärtsam ledsjukdom, ryggsmärta, skelett/bensmärta, muskelömhet eller svaghet, nackvärk, smärta i armar eller ben, inflammation i senfästen, minskad mängd av benmineraler
- njursten, ökat behov av att urinera på natten, njurcysta
- svårighet att få erektion, bröstförstoring hos män, klimakteriesymtom
- obehag i bröstet, frossa, ansiktssvullnad, nervositet, allmän sjukdomskänsla, knöl i halsen, svullna händer, fotleder eller fötter, värk
- lågt antal vita blodkroppar, lågt antal blodplättar (en typ av cell som får blodet att koagulera), blodprov som visar nedsatt njurfunktion, förhöjt blodsocker, förhöjd halt av muskelenzymer i blodet, socker i urinen, röda blodkroppar i urinen, viktuppgång, ökat midjemått, lågt blodprotein (albumin), förlängd koagulationstid

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

- hyperaktivitet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Isentress ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Förvara burken med torkmedlet väl tillsluten. Fuktkänsligt. Svälj inte torkmedlet.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är raltegravir. Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg raltegravir (som kalium).

Övriga innehållsämnen är: laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, vattenfri dibasisk kalciumfosfat, hypromellos 2208, poloxamer 407, natriumstearylfumarat och magnesiumstearat. Dessutom innehåller filmdrageringen följande inaktiva innehållsämnen: polyvinylalkohol, titandioxid, polyetylen glykol 3350, talk, röd järnoxid och svart järnoxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Den 400 mg filmdragerade tablett är oval, rosa och märkt med ”227” på ena sidan. Två förpackningsstorlekar finns tillgängliga: förpackningar innehållande 1 burk med 60 tabletter och multipack bestående av 3 burkar med 60 tabletter vardera. Burken innehåller torkmedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Nederland

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}><{månad ÅÅÅÅ}>.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Isentress 600 mg filmdragerade tabletter raltegravir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig. Om du är förälder till ett barn som tar Isentress, läs denna information noga tillsammans med ditt barn.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal, eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig eller ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Isentress är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Isentress
3. Hur du tar Isentress
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Isentress ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Isentress är och vad det används för

Vad Isentress är

Isentress innehåller den aktiva substansen raltegravir. Isentress är ett antiviralt läkemedel som används mot humant immunbristvirus (hiv). Detta är det virus som orsakar förvärvat immunbristsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS).

Hur Isentress fungerar

Hiv-viruset producerar ett enzym som kallas hiv-integras vilket hjälper viruset att föröka sig i cellerna i kroppen. Isentress hindrar enzymet från att fungera. När Isentress används tillsammans med andra läkemedel kan detta minska mängden hiv i blodet (s.k. ”viral load”) och öka antalet CD4-celler (en typ av vita blodkroppar som spelar en viktig roll i människans immunsystem för att motverka infektion). Att minska mängden hiv i blodet kan medverka till att hålla ditt immunsystem friskt. Detta innebär att din kropp lättare kan bekämpa infektioner.

När Isentress ska användas

Isentress 600 mg filmdragerade tabletter används för att behandla vuxna och barn som väger minst 40 kg och som infekterats med hiv. Din läkare har ordinerat Isentress för att hjälpa till att hålla din hiv-infektion under kontroll.

2. Vad du behöver veta innan du tar Isentress

Ta inte Isentress:

- om du är allergisk mot raltegravir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Isentress.

Kom ihåg att Isentress inte kan bota hiv-infektion. Detta innebär att du även i fortsättningen kan få infektioner eller andra sjukdomar som är förknippade med hiv. Du bör fortsätta att träffa läkare regelbundet medan du tar detta läkemedel.

Psykiska besvär

Tala om för läkare om du tidigare haft depression eller psykisk sjukdom. Depression inklusive självmordstankar och självmordshandlingar har rapporterats hos vissa patienter som använder detta läkemedel, speciellt hos patienter som tidigare haft depression eller psykisk sjukdom.

Skelettbesvär

Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör på grund av förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex (BMI). Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Om du upplever några av dessa symtom, informera din läkare.

Leverproblem

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tidigare har haft problem med din lever, inklusive hepatit B eller C. Din läkare kan vilja utvärdera hur allvarlig din leversjukdom är före beslut om du kan använda detta läkemedel.

Infektioner

Tala omedelbart om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du märker några symtom på infektion, såsom feber och/eller sjukdomskänsla. Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion och som tidigare haft opportunistiska infektioner (infektioner till följd av nedsatt immunförsvaret), kan tecken och symtom på inflammation från dessa tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligen på en förbättring av kroppens immunsvaret, vilket gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kan ha funnits utan några tydliga symtom.

Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrehänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Muskelproblem

Kontakta omedelbart läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever oförklarlig muskelsmärta, ömhet eller svaghet under behandling med detta läkemedel.

Hudproblem

Kontakta läkare omgående om du får hudutslag. Svåra och livshotande hud- och överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos vissa patienter som tagit detta läkemedel.

Andra läkemedel och Isentress

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Isentress kan interagera med andra läkemedel. Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta:

- magsyraneutraliserande läkemedel (medel som motverkar eller neutraliserar syran i magsäcken för att minska besvär med matsmältning och halsbränna)
- järnsalter (används för att behandla och förebygga järnbrist eller anemi). Du bör vänta minst två timmar mellan intag av järnsalter och intag av Isentress, eftersom dessa läkemedel kan minska

effekten av Isentress

- atazanavir (ett antiviralt läkemedel)
- rifampicin (ett läkemedel som används för behandling av vissa infektioner, såsom tuberkulos)
- tipranavir/ritonavir (antivirala läkemedel).

Spara en lista över alla dina läkemedel för att visa läkare och apotekspersonal.

- Du kan be läkare eller apotekspersonal om en lista över läkemedel som interagerar med Isentress.
- Börja inte ta ett nytt läkemedel utan att först tala med läkare. Läkaren kan tala om ifall det är säkert att ta Isentress samtidigt som andra läkemedel.

Isentress med mat och dryck

Se avsnitt 3.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- Isentress 1 200 mg (två 600 mg tabletter en gång dagligen) rekommenderas inte under graviditet eftersom det inte har studerats hos gravida kvinnor.
- Amning rekommenderas inte för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken.
- Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du diskutera detta med din läkare så snart som möjligt.

Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar något läkemedel om du är gravid eller ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Använd inte maskiner, kör inte bil eller cykla om du känner dig yr efter att ha tagit detta läkemedel.

Isentress innehåller laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Isentress innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Isentress

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker. Isentress måste användas i kombination med andra läkemedel mot hiv.

Hur mycket du ska ta

Vuxna, barn och ungdomar som väger minst 40 kg

Rekommenderad dos är 1 200 mg som tas som två 600 mg tabletter via munnen en gång per dag.

Tugga, krossa eller dela inte tabletterna då det kan förändra läkemedelsnivån i din kropp. Detta läkemedel kan tas med eller utan mat eller dryck.

Isentress finns även som en 400 mg tablett, en tuggtablett och som granulat till oral suspension. Byt inte mellan 600 mg tabletten, 400 mg tabletten, tuggtabletten eller granulaten till oral suspension utan att först tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Om du har tagit för stor mängd av Isentress

Ta inte fler tabletter än vad läkaren rekommenderar. Ta kontakt med läkaren om du har tagit för många tabletter.

Om du har glömt att ta Isentress

- Om du glömmer en dos, ta den så snart du kommer ihåg det.
- Om det har hunnit bli dags för nästa dos ska du dock hoppa över den glömda tabletten och återgå till det vanliga schemat.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Isentress

Det är viktigt att du använder Isentress exakt som din läkare har instruerat. Ändra inte dosen eller sluta inte att ta detta läkemedel utan att först tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Sluta inte ta läkemedlet eftersom:

- Det är mycket viktigt att du tar alla läkemedel mot hiv som du har ordinerats och vid rätt tidpunkt på dagen. Detta bidrar till att läkemedlen fungerar bättre. Det minskar också risken för att dina läkemedel slutar fungera mot hiv (s.k. läkemedelsresistens).
- När dina Isentress-tabletter börjar ta slut ska du se till att få mer från läkaren eller apoteket. Anledningen är att det är mycket viktigt att du inte blir utan läkemedlet, även om det bara är en kort tid. Ett kort uppehåll i medicineringen kan vara tillräckligt för att mängden virus i blodet ska öka. Detta kan betyda att hiv-viruset kan utveckla resistens mot Isentress och därför bli svårare att behandla.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar-dessa är mindre vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 100 användare)

Kontakta en läkare omedelbart om du observerar något av följande:

- herpesinfektioner inklusive bältros
- blodbrist, även sådan orsakad av lågt järnvärde
- tecken och symtom på infektion eller inflammation
- psykisk störning
- självmordsavsikt eller -försök
- magsäcksinflammation
- leverinflammation
- leversvikt
- allergiskt utslag
- vissa njurproblem
- läkemedelsintag i större mängder än vad som rekommenderats

Kontakta en läkare omedelbart om du observerar någon av biverkningarna ovan.

Vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 10 användare):

- minskad aptit
- sömnsvårigheter, onormala drömmar, mardrömmar, onormalt beteende, känsla av djup ledsamhet och värdelöshet
- yrsel, huvudvärk
- svindel
- väderspänning, buksmärta, diarré, ökad gasbildning i magen eller tarmen, illamående, kräkningar, matsmältningsbesvär, rapningar
- olika typer av utslag (inträffar oftare vid kombination med darunavir)

- trötthet, ovanlig trötthet eller svaghet, feber
- förhöjda levervärden vid blodprov, onormala vita blodkroppar, förhöjda halter av blodfetter, förhöjda nivåer av enzymer från spottkörtlar eller bukspottkörtel

Mindre vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 100 användare):

- infektion i hårsäckarna, influensa, hudinfektion på grund av virus, kräkningar eller diarré på grund av infektion, övre luftvägsinfektion, böld i lymfkörtel
- vårtor
- smärtor i lymfkörtlarna, lågt antal vita blodkroppar som bekämpar infektion, svullna körtlar på halsen, i armhåla och ljumske
- allergisk reaktion
- ökad aptit, diabetes, förhöjda halter av kolesterol och fettsyror i blodet, höga blodsockerhalter, överdriven törst, kraftig viktnedgång, höga blodfetter (såsom kolesterol och triglycerider), kroppsfettsrubbing
- oro, förvirring, nedstämdhet, humörförändringar, panikattack
- minnesförlust, smärta i handen till följd av tryck på en nerv, bristande uppmärksamhet, yrsel när man snabbt ställer sig upp, smakförändringar, ökad sömnhet, brist på energi, glömska, migränhuvudvärk, känselbortfall, domningar eller svaghet i armar och/eller ben, krypningar, sömnhet, spänningshuvudvärk, darrningar, dålig sömnkvalitet
- synstörningar
- surr, susningar, visslingar, ringningar eller andra ihållande ljud i öronen
- hjärtklappning, långsamma hjärtslag, snabba eller oregelbundna hjärtslag
- vallningar, högt blodtryck
- hes, raspig eller ansträngd röst, näsblödningar, nästäppa
- smärta i övre delen av buken, obehagskänsla i ändtarmen, förstoppning, muntorrhet, halsbränna, sväljningssmärta, inflammation i bukspottkörteln, sår eller ömhet i magen eller övre delen av tarmen, blödning från ändtarmen, obehag från magen, tandköttsinflammation, svullen, röd och öm tunga
- fettinlagring i levern
- akne, ovanlig förlust eller uttunning av håret, hudrodnad, ovanlig fettfördelning på kroppen som kan innebära minskat fett på benen, armarna och i ansiktet samt ökat bukfett, överdriven svettning, nattliga svettningar, förtjockad hud med klåda på grund av upprepat kliande, sår på huden, torr hud
- ledvärk, smärtsam ledsjukdom, ryggsmärta, skelett/bensmärta, muskelömhet eller svaghet, nackvärk, smärta i armar eller ben, inflammation i senfästen, minskad mängd av benmineraler
- njursten, ökat behov av att urinera på natten, njurcysta
- svårighet att få erektion, bröstförstoring hos män, klimakteriesymtom
- obehag i bröstet, frossa, ansiktssvullnad, nervositet, allmän sjukdomskänsla, knöl i halsen, svullna händer, fotleder eller fötter, värk
- lågt antal vita blodkroppar, lågt antal blodplättar (en typ av cell som får blodet att koagulera), blodprov som visar nedsatt njurfunktion, förhöjt blodsocker, förhöjd halt av muskelenzymer i blodet, socker i urinen, röda blodkroppar i urinen, viktuppgång, ökat midjemått, lågt blodprotein (albumin), förlängd koagulationstid

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

- hyperaktivitet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Isentress ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvara burken med torkmedlet väl tillsluten. Fuktkänsligt. Svälj inte torkmedlet.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är raltegravir. Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg raltegravir (som kalium).

Övriga innehållsämnen är: mikrokristallin cellulosa, hypromellos 2910, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat. Dessutom innehåller filmdrageringen följande inaktiva innehållsämnen: laktosmonohydrat, hypermellos 2910, titandioxid, triacetin, gul järnoxid och svart järnoxid. Tabletten kan även innehålla spår av karnaubavax.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Den 600 mg filmdragerade tabletten är oval, gul och märkt med MSD företagslogotyp och "242" på ena sidan och utan märkning på den andra sidan.

Två förpackningsstorlekar finns tillgängliga: förpackningar innehållande 1 burk med 60 tabletter och multipack bestående av 3 burkar med 60 tabletter vardera. Burken innehåller torkmedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dproc_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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}><{månad ÅÅÅÅ}>.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Isentress 25 mg tuggtabletter
Isentress 100 mg tuggtabletter
raltegravir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig. Om du är förälder till ett barn som tar Isentress, läs denna information noga tillsammans med ditt barn.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal, eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig eller ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Isentress är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Isentress
3. Hur du tar Isentress
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Isentress ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Isentress är och vad det används för

Vad Isentress är

Isentress innehåller den aktiva substansen raltegravir. Isentress är ett antiviralt läkemedel som används mot humant immunbristvirus (hiv). Detta är det virus som orsakar förvärvat immunbristsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS).

Hur Isentress fungerar

Hiv-viruset producerar ett enzym som kallas hiv-integras vilket hjälper viruset att föröka sig i cellerna i kroppen. Isentress hindrar enzymet från att fungera. När Isentress används tillsammans med andra läkemedel kan detta minska mängden hiv i blodet (s.k. "viral load") och öka antalet CD4-celler (en typ av vita blodkroppar som spelar en viktig roll i människans immunsystem för att motverka infektion). Att minska mängden hiv i blodet kan medverka till att hålla ditt immunsystem friskt. Detta innebär att din kropp lättare kan bekämpa infektioner.

När Isentress ska användas

Isentress används för att behandla de som infekterats med hiv. Din läkare har ordinerat Isentress för att hjälpa till att hålla din hiv-infektion under kontroll.

2. Vad du behöver veta innan du tar Isentress

Ta inte Isentress:

- om du är allergisk mot raltegravir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Isentress.

Kom ihåg att Isentress inte kan bota hiv-infektion. Detta innebär att du även i fortsättningen kan få infektioner eller andra sjukdomar som är förknippade med hiv. Du bör fortsätta att träffa läkare regelbundet medan du tar detta läkemedel.

Psykiska besvär

Tala om för läkare om du tidigare haft depression eller psykisk sjukdom. Depression inklusive självmordstankar och självmordshandlingar har rapporterats hos vissa patienter som använder detta läkemedel, speciellt hos patienter som tidigare haft depression eller psykisk sjukdom.

Skelettbesvär

Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör på grund av förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex (BMI). Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Om du upplever några av dessa symtom, informera din läkare.

Leverproblem

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tidigare har haft problem med din lever, inklusive hepatit B eller C. Din läkare kan vilja utvärdera hur allvarlig din leversjukdom är före beslut om du kan använda detta läkemedel.

Infektioner

Tala omedelbart om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du märker några symtom på infektion, såsom feber och/eller sjukdomskänsla. Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion och som tidigare haft opportunistiska infektioner (infektioner till följd av nedsatt immunförsvaret), kan tecken och symtom på inflammation från dessa tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligen på en förbättring av kroppens immunsvaret, vilket gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kan ha funnits utan några tydliga symtom.

Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrehänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Muskelproblem

Kontakta omedelbart läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever oförklarlig muskelsmärta, ömhet eller svaghet under behandling med detta läkemedel.

Hudproblem

Kontakta läkare omgående om du får hudutslag. Svåra och livshotande hud- och överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos vissa patienter som tagit detta läkemedel.

Andra läkemedel och Isentress

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, receptfria såväl som receptbelagda.

Isentress kan interagera med andra läkemedel.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta:

- magsyranneutraliserande läkemedel (medel som motverkar eller neutraliserar syran i magsäcken för att minska besvär med matsmältning och halsbränna). Det rekommenderas inte att ta Isentress med vissa magsyranneutraliserande läkemedel (de som innehåller aluminium och/eller magnesium). Tala med din läkare om andra magsyranneutraliserande läkemedel du kan ta.
- järnsalter (används för att behandla och förebygga järnbrist eller anemi). Du bör vänta minst två timmar mellan intag av järnsalter och intag av Isentress, eftersom dessa läkemedel kan minska effekten av Isentress.
- rifampicin (ett läkemedel som används för behandling av vissa infektioner, såsom tuberkulos),

eftersom det kan sänka nivåerna av Isentress. Din läkare kan överväga att öka din dos av Isentress om du tar rifampicin.

Isentress med mat och dryck

Se avsnitt 3.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- Isentress tuggtabletter rekommenderas inte under graviditet eftersom de inte har studerats hos gravida kvinnor.
- Amning rekommenderas inte för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken.
- Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du diskutera detta med din läkare så snart som möjligt.

Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar något läkemedel om du är gravid eller ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Använd inte maskiner, kör inte bil eller cykla om du känner dig yr efter att ha tagit detta läkemedel.

Isentress 25 mg tuggtablett

Isentress 25 mg tuggtablett innehåller fruktos

Detta läkemedel innehåller upp till 0,54 mg fruktos i varje tablett. Fruktos kan vara skadligt för tänderna.

Isentress 25 mg tuggtablett innehåller sorbitol

Detta läkemedel innehåller upp till 1,5 mg sorbitol (E 420) i varje tablett.

Isentress 25 mg tuggtablett innehåller sackaros

Detta läkemedel innehåller upp till 3,5 mg sackaros i varje tuggtablett om 25 mg. Sackaros kan vara skadligt för tänderna.

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Isentress 25 mg tuggtabletter innehåller aspartam

Detta läkemedel innehåller upp till 0,47 mg aspartam (E 951) i varje tuggtablett om 25 mg vilket motsvarar upp till 0,05 mg fenylalanin. Aspartam är en fenylalaninkälla. Det kan vara skadligt om du har fenylketonuri (PKU), en sällsynt, ärftlig sjukdom som leder till ansamling av höga halter av fenylalanin i kroppen.

Isentress 25 mg tuggtabletter innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Isentress 100 mg tuggtablett

Isentress 100 mg tuggtablett innehåller fruktos

Detta läkemedel innehåller upp till 1,07 mg fruktos i varje tablett. Fruktos kan vara skadligt för tänderna.

Isentress 100 mg tuggtablett innehåller sorbitol

Detta läkemedel innehåller upp till 2,9 mg sorbitol (E 420) i varje tablett.

Isentress 100 mg tuggtablett innehåller sackaros

Detta läkemedel innehåller upp till 7 mg sackaros i varje tuggtablett om 100 mg. Sackaros kan vara skadligt för tänderna.

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Isentress 100 mg tuggtabletter innehåller aspartam

Detta läkemedel innehåller upp till 0,93 mg aspartam (E 951) i varje tuggtablett om 100 mg vilket motsvarar upp till 0,10 mg fenylalanin. Aspartam är en fenylalaninkälla. Det kan vara skadligt om du har fenylketonuri (PKU), en sällsynt, ärftlig sjukdom som leder till ansamling av höga halter av fenylalanin i kroppen.

Isentress 100 mg tuggtabletter innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Isentress

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker. Isentress måste användas i kombination med andra läkemedel mot hiv.

100 mg tabletten kan delas i lika stora halvor. Delning av tabletterna bör dock undvikas om det är möjligt.

Hur mycket du ska ta**Dosering till barn 2 till 11 år**

Läkaren kommer att räkna ut den rätta dosen av tuggtabletten baserat på barnets ålder och vikt. Dosen får inte överstiga 300 mg två gånger dagligen. Läkaren kommer att tala om för dig hur många tuggtabletter barnet måste ta.

Isentress finns även som en 400 mg tablett, en 600 mg tablett och som granulat till oral suspension. Byt inte mellan tuggtabletten, granulaten till oral suspension, 600 mg tabletten eller 400 mg tabletten utan att först tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Barn bör ha kvar inplanerade läkarbesök då deras dos av Isentress bör justeras när de blir äldre, växer eller går upp i vikt. Läkaren kan också vilja förskriva 400 mg tabletten när de kan svälja en tablett.

Detta läkemedel kan tas med eller utan mat eller dryck.

Om du har tagit för stor mängd av Isentress

Ta inte fler tabletter än vad läkaren rekommenderar. Ta kontakt med läkaren om du har tagit för många tabletter.

Om du har glömt att ta Isentress

- Om du glömmer en dos, ta den så snart du kommer ihåg det.
- Om det har hunnit bli dags för nästa dos ska du dock hoppa över den glömda tabletten och återgå till det vanliga schemat.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Isentress

Det är viktigt att du använder Isentress exakt som din läkare har instruerat. Ändra inte dosen eller sluta inte att ta detta läkemedel utan att först tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Sluta inte ta läkemedlet eftersom:

- Det är mycket viktigt att du tar alla läkemedel mot hiv som du har ordinerats och vid rätt tidpunkt på dagen. Detta bidrar till att läkemedlen fungerar bättre. Det minskar också risken för att dina läkemedel slutar fungera mot hiv (s.k. läkemedelsresistens).
- När dina Isentress-tabletter börjar ta slut ska du se till att få mer från läkaren eller apoteket. Anledningen är att det är mycket viktigt att du inte blir utan läkemedlet, även om det bara är en kort tid. Ett kort uppehåll i medicineringen kan vara tillräckligt för att mängden virus i blodet ska öka. Detta kan betyda att hiv-viruset kan utveckla resistens mot Isentress och därför bli svårare att behandla.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar-dessa är mindre vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 100 användare)
Kontakta en läkare omedelbart om du observerar något av följande:

- herpesinfektioner inklusive bältros
- blodbrist, även sådan orsakad av lågt järnvärde
- tecken och symtom på infektion eller inflammation
- psykisk störning
- självmordsavsikt eller -försök
- magsäcksinflammation
- leverinflammation
- leversvikt
- allergiskt utslag
- vissa njurproblem
- läkemedelsintag i större mängder än vad som rekommenderats

Kontakta en läkare omedelbart om du observerar någon av biverkningarna ovan.

Vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 10 användare):

- minskad aptit
- sömnsvårigheter, onormala drömmar, mardrömmar, onormalt beteende, känsla av djup ledsamhet och värdelöshet
- yrsel, huvudvärk
- svindel
- väderspänning, buksmärta, diarré, ökad gasbildning i magen eller tarmen, illamående, kräkningar, matsmältningsbesvär, rapningar
- olika typer av utslag (inträffar oftare vid kombination med darunavir)
- trötthet, ovanlig trötthet eller svaghet, feber
- förhöjda levervärden vid blodprov, onormala vita blodkroppar, förhöjda halter av blodfetter, förhöjda nivåer av enzymer från spottkörtlar eller bukspottkörtel

Mindre vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 100 användare):

- infektion i hårsäckarna, influensa, hudinfektion på grund av virus, kräkningar eller diarré på grund av infektion, övre luftvägsinfektion, böld i lymfkörtel
- vårtor
- smärtor i lymfkörtlarna, lågt antal vita blodkroppar som bekämpar infektion, svullna körtlar på halsen, i armhåla och ljumske

- allergisk reaktion
- ökad aptit, diabetes, förhöjda halter av kolesterol och fettsyror i blodet, höga blodsockerhalter, överdriven törst, kraftig viktnedgång, höga blodfetter (såsom kolesterol och triglycerider), kropps fettsubbning
- oro, förvirring, nedstämdhet, humörförändringar, panikattack
- minnesförlust, smärta i handen till följd av tryck på en nerv, bristande uppmärksamhet, yrsel när man snabbt ställer sig upp, smakförändringar, ökad sömnhet, brist på energi, glömska, migränhuvudvärk, känselbortfall, domningar eller svaghet i armar och/eller ben, krypningar, sömnhet, spänningshuvudvärk, darrningar, dålig sömnkvalitet
- synstörningar
- surr, susningar, visslingar, ringningar eller andra ihållande ljud i öronen
- hjärtklappning, långsamma hjärtslag, snabba eller oregelbundna hjärtslag
- vallningar, högt blodtryck
- hes, raspig eller ansträngd röst, näsblödningar, nästäppa
- smärta i övre delen av buken, obehagskänsla i ändtarmen, förstoppning, muntorrhet, halsbränna, sväljningssmärta, inflammation i bukspottkörteln, sår eller ömhet i magen eller övre delen av tarmen, blödning från ändtarmen, obehag från magen, tandköttinflammation, svullen, röd och öm tunga
- fettinlagring i levern
- akne, ovanlig förlust eller uttunning av håret, hudrodnad, ovanlig fettfördelning på kroppen som kan innebära minskat fett på benen, armarna och i ansiktet samt ökat bukfett, överdriven svettning, nattliga svettningar, förtjockad hud med klåda på grund av upprepat kliande, sår på huden, torr hud
- ledvärk, smärtsam ledsjukdom, ryggsmärta, skelett/bensmärta, muskelömhet eller svaghet, nackvärk, smärta i armar eller ben, inflammation i senfästen, minskad mängd av benmineraler
- njursten, ökat behov av att urinera på natten, njurcysta
- svårighet att få erektion, bröstförstoring hos män, klimakteriesymtom
- obehag i bröstet, frossa, ansiktssvullnad, nervositet, allmän sjukdomskänsla, knöl i halsen, svullna händer, fotleder eller fötter, värk
- lågt antal vita blodkroppar, lågt antal blodplättar (en typ av cell som får blodet att koagulera), blodprov som visar nedsatt njurfunktion, förhöjt blodsocker, förhöjd halt av muskelenzymer i blodet, socker i urinen, röda blodkroppar i urinen, viktuppgång, ökat midjemått, lågt blodprotein (albumin), förlängd koagulationstid

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

- hyperaktivitet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Isentress ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvara burken med torkmedlet väl tillsluten. Fuktkänsligt. Svälj inte torkmedlet.
- Innan förseglingen bryts kräver detta läkemedel inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är raltegravir.

25 mg tuggtablett:

Varje tuggtablett innehåller 25 mg raltegravir (som kalium).

Övriga innehållsämnen är: hydroxipropylcellulosa, sukralos, sackarinnatrium, natriumcitrat dihydrat, mannitol (E 421), gul järnoxid, monoammonium glycyrrhizinat, sorbitol (E 420), fruktos, naturliga och artificiella smakämnen (apelsin, banan och maskering), aspartam (E 951), sackaros, krosvidon typ A, magnesiumstearat, natriumstearylfumarat, etylcellulosa 20 cP, ammoniumhydroxid, medellångkedjiga triglycerider, oljesyra, hypromellos 2910/6cP och makrogol/PEG 400.

100 mg tuggtablett:

Varje tuggtablett innehåller 100 mg raltegravir (som kalium).

Övriga innehållsämnen är: hydroxipropylcellulosa, sukralos, sackarinnatrium, natriumcitrat dihydrat, mannitol (E 421), röd järnoxid, gul järnoxid, monoammonium glycyrrhizinat, sorbitol (E 420), fruktos, naturliga och artificiella smakämnen (apelsin, banan och maskering), aspartam (E 951), sackaros, krosvidon typ A, magnesiumstearat, natriumstearylfumarat, etylcellulosa 20 cP, ammoniumhydroxid, medellångkedjiga triglycerider, oljesyra, hypromellos 2910/6cP och makrogol/PEG 400.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Isentress 25 mg tuggtablett:

Den apelsin-banansmaksatta tuggtabletten är rund, ljusgul, märkt med MSD företagslogotyp på ena sidan och "473" på andra sidan.

En förpackningsstorlek finns tillgänglig: 1 burk med 60 tabletter. Burken innehåller torkmedel.

Isentress 100 mg tuggtablett:

Den apelsin-banansmaksatta tuggtabletten är ovalformad, ljust orangefärgad, skårad på båda sidor med MSD företagslogotyp och "477" på ena sidan och utan inskription på andra sidan.

En förpackningsstorlek finns tillgänglig: 1 burk med 60 tabletter. Burken innehåller torkmedel.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dproc_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

dproc_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

Latvija

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}><{månad ÅÅÅÅ}>.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Isentress 100 mg granulat till oral suspension raltegravir

Om du är förälder till eller tar hand om ett barn som tar Isentress, läs denna information noga. Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ge detta läkemedel till barnet. Den innehåller information som är viktig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal, eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Isentress är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Isentress
3. Hur du tar Isentress
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Isentress ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. **Bruksanvisning** – se häftet med bruksanvisning för anvisningar om hur detta läkemedel förbereds och ges

1. Vad Isentress är och vad det används för

Vad Isentress är

Isentress innehåller den aktiva substansen raltegravir. Isentress är ett antiviralt läkemedel som används mot humant immunbristvirus (hiv). Detta är det virus som orsakar förvärvat immunbristsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS).

Hur Isentress fungerar

Hiv-viruset producerar ett enzym som kallas hiv-integras vilket hjälper viruset att föröka sig i cellerna i kroppen. Isentress hindrar enzymet från att fungera. När Isentress används tillsammans med andra läkemedel kan detta minska mängden hiv i blodet (s.k. ”viral load”) och öka antalet CD4-celler (en typ av vita blodkroppar som spelar en viktig roll i människans immunsystem för att motverka infektion). Att minska mängden hiv i blodet kan medverka till att hålla ditt immunsystem friskt. Detta innebär att din kropp lättare kan bekämpa infektioner.

När Isentress ska användas

Isentress används för att behandla vuxna, ungdomar, barn, småbarn och spädbarn som infekterats med hiv och för att behandla nyfödda spädbarn som exponerats för hiv 1-infektion via mamman. Din läkare har ordinerat Isentress för att hjälpa till att hålla din hiv-infektion under kontroll.

2. Vad du behöver veta innan du tar Isentress

Ta inte Isentress:

- om du är allergisk mot raltegravir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Isentress.

Kom ihåg att Isentress inte kan bota hiv-infektion. Detta innebär att du även i fortsättningen kan få infektioner eller andra sjukdomar som är förknippade med hiv. Du bör fortsätta att träffa läkare regelbundet medan du tar detta läkemedel.

Psykiska besvär

Tala om för läkare om du tidigare haft depression eller psykisk sjukdom. Depression inklusive självmordstankar och självmordshandlingar har rapporterats hos vissa patienter som använder detta läkemedel, speciellt hos patienter som tidigare haft depression eller psykisk sjukdom.

Skelettbesvär

Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör på grund av förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex (BMI). Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Om du upplever några av dessa symtom, informera din läkare.

Leverproblem

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tidigare har haft problem med din lever, inklusive hepatit B eller C. Din läkare kan vilja utvärdera hur allvarlig din leversjukdom är före beslut om du kan använda detta läkemedel.

Infektioner

Tala omedelbart om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du märker några symtom på infektion, såsom feber och/eller sjukdomskänsla. Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion och som tidigare haft opportunistiska infektioner (infektioner till följd av nedsatt immunförsvaret), kan tecken och symtom på inflammation från dessa tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligen på en förbättring av kroppens immunsvaret, vilket gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kan ha funnits utan några tydliga symtom.

Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Muskelproblem

Kontakta omedelbart läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever oförklarlig muskelsmärta, ömhet eller svaghet under behandling med detta läkemedel.

Hudproblem

Kontakta läkare omgående om du får hudutslag. Svåra och livshotande hud- och överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos vissa patienter som tagit detta läkemedel.

Andra läkemedel och Isentress

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, receptfria såväl som receptbelagda.

Isentress kan interagera med andra läkemedel.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta:

- magsyranneutraliserande läkemedel (medel som motverkar eller neutraliserar syran i magsäcken för att minska besvär med matsmältning och halsbränna). Det rekommenderas inte att ta Isentress med vissa magsyranneutraliserande läkemedel (de som innehåller aluminium och/eller magnesium). Tala med din läkare om andra magsyranneutraliserande läkemedel du kan ta.
- järnsalter (används för att behandla och förebygga järnbrist eller anemi). Du bör vänta minst två

timmar mellan intag av järnsalter och intag av Isentress, eftersom dessa läkemedel kan minska effekten av Isentress.

- rifampicin (ett läkemedel som används för behandling av vissa infektioner, såsom tuberkulos), eftersom det kan sänka nivåerna av Isentress. Din läkare kan överväga att öka din dos av Isentress om du tar rifampicin.

Isentress med mat och dryck

Se avsnitt 3.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- Isentress granulat till oral suspension rekommenderas inte under graviditet eftersom det inte har studerats hos gravida kvinnor.
- Amning rekommenderas inte för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken.
- Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du diskutera detta med din läkare så snart som möjligt.

Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar något läkemedel om du är gravid eller ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Använd inte maskiner, kör inte bil eller cykla om du känner dig yr efter att ha tagit detta läkemedel.

Isentress 100 mg granulat till oral suspension innehåller fruktos

Detta läkemedel innehåller upp till 0,5 mg fruktos i dospåse.

Fruktos kan vara skadligt för tänderna.

Isentress 100 mg granulat till oral suspension innehåller sorbitol

Detta läkemedel innehåller upp till 1,5 mg sorbitol (E 420) i dospåse.

Isentress 100 mg granulat till oral suspension innehåller sackaros

Detta läkemedel innehåller upp till 4,7 mg sackaros i varje dospåse.

Sackaros kan vara skadligt för tänderna.

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Isentress 100 mg granulat till oral suspension innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Isentress

Ge alltid detta läkemedel till barnet enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga barnets läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker. Isentress måste användas i kombination med andra läkemedel mot hiv.

- Se häftet med bruksanvisning i slutet av denna bipacksedel för anvisningar om hur en dos av Isentress förbereds och ges. Spara häftet och följ instruktionerna varje gång du ska förbereda läkemedlet. Ta med häftet till ditt barns läkarbesök.
- Se till så att läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska förklarar hur rätt dos ska blandas och ges till ditt barn.
- Granulaten måste blandas med vatten innan användning. Efter blandning måste du ge läkemedlet till ditt barn inom 30 minuter.
- Dosen kommer att förändras över tid. Se till att följa instruktionerna från din läkare. Din läkare kommer att tala om för dig när och om du ska sluta ge Isentress till ditt barn.

Hur mycket du ska ta

Läkaren kommer att räkna ut den rätta dosen granulat till oral suspension baserat på spädbarnets eller småbarnets ålder och vikt. Läkaren kommer att tala om för dig hur mycket av den orala suspensionen spädbarnet eller småbarnet måste ta.

Ditt barn kan ta detta läkemedel med eller utan mat och dryck.

Isentress finns även som en 400 mg tablett, en 600 mg tablett och som en tuggtablett. Byt inte mellan granulaten till oral suspension, tuggtablett, 600 mg tablett eller 400 mg tablett utan att först tala med barnets läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Barn bör ha kvar inplanerade läkarbesök då deras dos av Isentress bör justeras när de blir äldre, växer eller går upp i vikt. Läkaren kan också vilja ordinera tuggtablett när de kan tugga en tablett.

Om du har tagit för stor mängd av Isentress

Ta inte mer Isentress än vad läkaren rekommenderar. Ta kontakt med läkaren om du har tagit för mycket.

Om du har glömt att ta Isentress

- Om du glömmer en dos, ta den så snart du kommer ihåg det.
- Om det har hunnit bli dags för nästa dos ska du dock hoppa över den glömda tablett och återgå till det vanliga schemat.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Isentress

Det är viktigt att du använder Isentress exakt som din läkare har instruerat. Ändra inte dosen eller sluta inte att ta detta läkemedel utan att först tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Sluta inte ta läkemedlet eftersom:

- Det är mycket viktigt att du tar alla läkemedel mot hiv som du har ordinerats och vid rätt tidpunkt på dagen. Detta bidrar till att läkemedlen fungerar bättre. Det minskar också risken för att dina läkemedel slutar fungera mot hiv (s.k. läkemedelsresistens).
- När dina Isentress-tabletter börjar ta slut ska du se till att få mer från läkaren eller apoteket. Anledningen är att det är mycket viktigt att du inte blir utan läkemedlet, även om det bara är en kort tid. Ett kort uppehåll i medicineringen kan vara tillräckligt för att mängden virus i blodet ska öka. Detta kan betyda att hiv-viruset kan utveckla resistens mot Isentress och därför bli svårare att behandla.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar-dessa är mindre vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 100 användare)

Kontakta en läkare omedelbart om du observerar något av följande:

- herpesinfektioner inklusive bältros
- blodbrist, även sådan orsakad av lågt järnvärde
- tecken och symtom på infektion eller inflammation
- psykisk störning
- självmordsavsikt eller -försök
- magsäcksinflammation
- leverinflammation
- leversvikt
- allergiskt utslag

- vissa njurproblem
- läkemedelsintag i större mängder än vad som rekommenderats

Kontakta en läkare omedelbart om du observerar någon av biverkningarna ovan.

Vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 10 användare):

- minskad aptit
- sömnsvårigheter, onormala drömmar, mardrömmar, onormalt beteende, känsla av djup ledsamhet och värdelöshet
- yrsel, huvudvärk
- svindel
- väderspänning, buksmärta, diarré, ökad gasbildning i magen eller tarmen, illamående, kräkningar, matsmältningsbesvär, rapningar
- olika typer av utslag (inträffar oftare vid kombination med darunavir)
- trötthet, ovanlig trötthet eller svaghet, feber
- förhöjda levervärden vid blodprov, onormala vita blodkroppar, förhöjda halter av blodfetter, förhöjda nivåer av enzymer från spottkörtlar eller bukspottkörtel

Mindre vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 100 användare):

- infektion i hårsäckarna, influensa, hudinfektion på grund av virus, kräkningar eller diarré på grund av infektion, övre luftvägsinfektion, böld i lymfkörtel
- vårtor
- smärtor i lymfkörtlarna, lågt antal vita blodkroppar som bekämpar infektion, svullna körtlar på halsen, i armhåla och ljumske
- allergisk reaktion
- ökad aptit, diabetes, förhöjda halter av kolesterol och fettsyror i blodet, höga blodsockerhalter, överdriven törst, kraftig viktnedgång, höga blodfetter (såsom kolesterol och triglycerider), kropps fettsubstans
- oro, förvirring, nedstämdhet, humörförändringar, panikattack
- minnesförlust, smärta i handen till följd av tryck på en nerv, bristande uppmärksamhet, yrsel när man snabbt ställer sig upp, smakförändringar, ökad sömnlighet, brist på energi, glömska, migränhuvudvärk, känselbortfall, domningar eller svaghet i armar och/eller ben, krypningar, sömnlighet, spänningshuvudvärk, darrningar, dålig sömnkvalitet
- synstörningar
- surr, susningar, visslingar, ringningar eller andra ihållande ljud i öronen
- hjärtklappning, långsamma hjärtslag, snabba eller oregelbundna hjärtslag
- vallningar, högt blodtryck
- hes, raspig eller ansträngd röst, näsblödningar, nästäppa
- smärta i övre delen av buken, obehagskänsla i ändtarmen, förstoppning, muntorrhet, halsbränna, sväljningssmärta, inflammation i bukspottkörteln, sår eller ömhet i magen eller övre delen av tarmen, blödning från ändtarmen, obehag från magen, tandköttsinflammation, svullen, röd och öm tunga
- fettinlagring i levern
- akne, ovanlig förlust eller uttunning av håret, hudrodnad, ovanlig fettfördelning på kroppen som kan innebära minskat fett på benen, armarna och i ansiktet samt ökat bukfett, överdriven svettning, nattliga svettningar, förtjockad hud med klåda på grund av upprepat kliande, sår på huden, torr hud
- ledvärk, smärtsam ledsjukdom, ryggsmärta, skelett/bensmärta, muskelömhet eller svaghet, nackvärk, smärta i armar eller ben, inflammation i senfästen, minskad mängd av benmineraler
- njursten, ökat behov av att urinera på natten, njurcysta
- svårighet att få erektion, bröstförstoring hos män, klimakteriesymtom
- obehag i bröstet, frossa, ansiktssvullnad, nervositet, allmän sjukdomskänsla, knöl i halsen, svullna händer, fotleder eller fötter, värk
- lågt antal vita blodkroppar, lågt antal blodplättar (en typ av cell som får blodet att koagulera), blodprov som visar nedsatt njurfunktion, förhöjt blodsocker, förhöjd halt av muskelenzymer i

blodet, socker i urinen, röda blodkroppar i urinen, viktuppgång, ökat midjemått, lågt blodprotein (albumin), förlängd koagulationstid

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

- hyperaktivitet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Isentress ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och dospåsen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Granulat till oral suspension ska ges till patienten inom 30 minuter efter att det blandats.
- Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar. Öppna inte Isentress dospåsar innan du är redo att förbereda dosen.

Anvisningar avseende hur man kastar kvarblivet läkemedel finns i häftet med bruksanvisningen.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är raltegravir. Varje dospåse för engångsbruk med granulat till oral suspension innehåller 100 mg raltegravir (som kalium).

Övriga innehållsämnen är: hydroxipropylcellulosa, sukralos, mannitol (E 421), monoammonium glycyrrhizinat, sorbitol (E 420), fruktos, banansmakämne, sackaros, krosavidon typ A, magnesiumstearat, etylcellulosa 20 cP, ammoniumhydroxid, medellångkedjiga triglycerider, oljesyra, hypromellos 2910/6cP, makrogol/PEG 400, mikrokristallin cellulosa och karmellosnatrium.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De banansmaksatta granulaten till oral suspension är ett vitt till benvitt pulver som kan innehålla gula eller beige till bruna partiklar, i en dospåse för engångsbruk.

En förpackningsstorlek finns tillgänglig: 1 kartong med 60 dospåsar, två doseringssprutor om 10 ml, två doseringssprutor om 3 ml, två doseringssprutor om 1 ml, två blandningskoppar, denna bipackssedel samt häfte med bruksanvisning. Varje dospåse för engångsbruk innehåller 100 mg raltegravir som ska lösas upp i 10 ml vatten för att ge en slutkoncentration om 10 mg per ml.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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.: +361 888 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 99 99 000 (+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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}><{månad ÅÅÅÅ}>.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning:

Ta med detta häfte till ditt barns läkarbesök.

Isentress 100 mg granulat till oral suspension
raltegravir

Bruksanvisning för spädbarn

Försäkra dig om att du läser och förstår denna bruksanvisning.

Innan du börjar

Observera: Se till så att din läkare visar dig hur du förbereder och ger Isentress oral suspension.

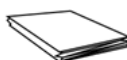
- Försäkra dig om att du förstår dessa instruktioner innan du börjar. Om du är osäker, kontakta din läkare.
- Det är mycket viktigt att du noggrant mäter upp vattnet och Isentress genom att använda rätt doseringsspruta.
- Innan du ger Isentress till ditt barn, kontrollera utgångsdatum. Utgångsdatumet är tryckt på kartongen och Isentress dospåsar.
- Mängden av Isentress beror på ditt barns ålder och vikt, så det kommer att förändras över tid.
Barnets läkare kommer att tala om vilken den rätta dosen är vid varje kontrollbesök efter vägning av ditt barn.
Försäkra dig om att du går på ditt barns alla läkarbesök så att du får ny information om dosering allteftersom ditt barn växer.
Under ditt barns första levnadsvecka ska du ge Isentress 1 gång per dag. Efter det ska du ge det 2 gånger per dag.
- Detta häfte instruerar dig om hur du ska:
 - Blanda Isentress till flytande form
 - Mäta upp den rätta dosen genom att använda en doseringsspruta
 - Ge Isentress till ditt barn
 - Rengöring

Innehåll i kit:

- Ytterkartong



- Instruktioner (detta häfte)



- Bipackssedel

- 2 blandningskoppar



- 60 dospåsar med Isentress granulat
- 6 doseringssprutor



2 **blå** (10 ml)
doseringssprutor



2 **gröna** (3 ml)
doseringssprutor



2 **vita** (1 ml)
doseringssprutor

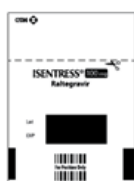
Detta kit har en extra blandningskopp och uppsättning av doseringssprutor om en skulle försvinna eller skadas. Använd inte någon skadad blandningskopp eller doseringsspruta.

Steg 1. Gör dig redo

- Se till att ditt barn är på en säker plats. Du kommer att behöva båda dina händer för att förbereda Isentress.
- Tvätta dina händer med tvål och vatten.
- Plocka fram det du behöver för att bereda 1 dos och placera på en ren yta:



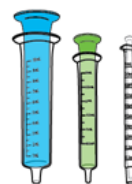
1 blandningskopp
(Använd flärpen på blandningskoppen för att dra upp locket)



1 dospåse med Isentress granulat



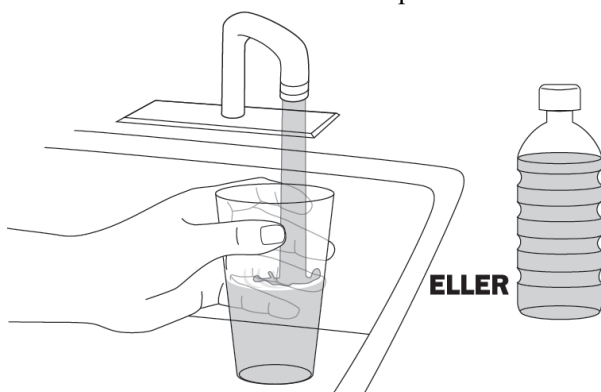
Ett rent glas



3 doseringssprutor
(Ha en av varje storlek redo, men du behöver endast 1 eller 2, beroende på dosens storlek)

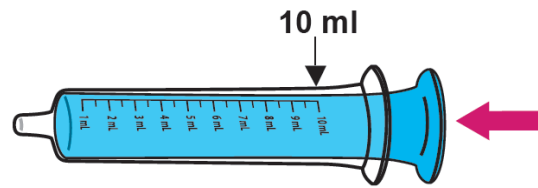
Steg 2. Fyll ett glas med vatten

Fyll upp ett rent glas med rumstempererat dricksvatten från din kran eller använd vatten på flaska utan kolsyra.

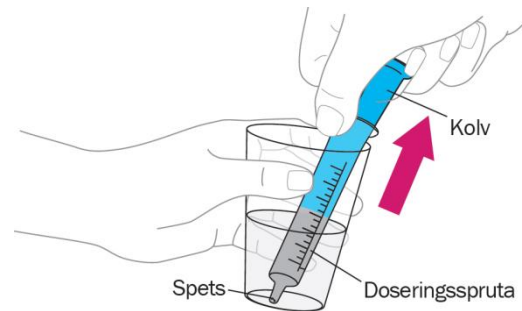


Steg 3. Fyll upp den blåa doseringssprutan med vatten

Tryck in kolven på den **blå** doseringssprutan så långt in i doseringssprutan som det går.

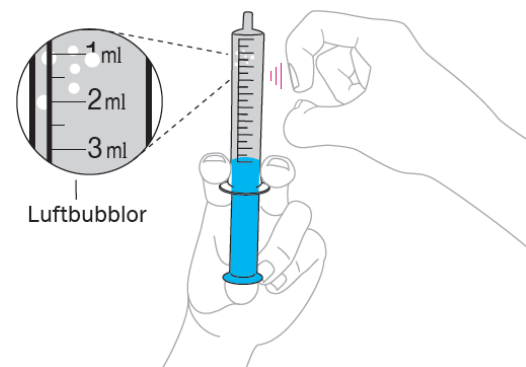


Doppa doseringssprutans spets i glaset med vatten.
Dra upp kolven.
Sluta när kolven är vid markeringen för 10 ml.

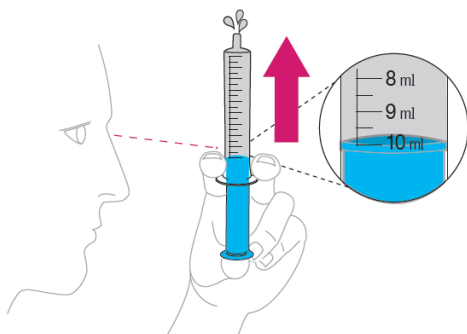


Steg 4. Kontrollera luftbubblor

Håll doseringssprutan med spetsen uppåt.
Knacka till den med ditt finger för att avlägsna eventuella luftbubblor.

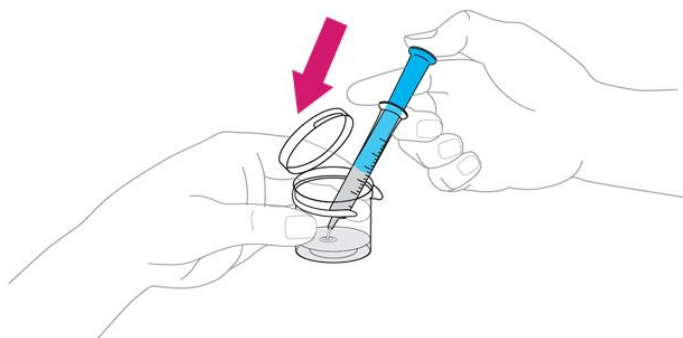


Tryck försiktigt upp kolven för att avlägsna luften.



Dubbelkolla volymen vatten i doseringssprutan. Om det är mindre än 10 ml, doppa återigen spetsen i vattnet och dra tillbaka kolven till dess att kolven är vid markeringen för 10 ml.

Steg 5. Tillsätt 10 ml av vattnet till blandningskoppen



Steg 6. Tillsätt Isentress till blandningskoppen

Observera följande innan Isentress tillsätts:

Se till att du och ditt barn är redo! Efter blandning av Isentress, ska det användas inom 30 minuter. Kasta eventuell överbliven Isentress efter du har gett dosen till ditt barn.



Riv eller klipp upp dospåsen och håll alla granulat i vattnet i blandningskoppen. Se till att dospåsen är fullständigt tömd.

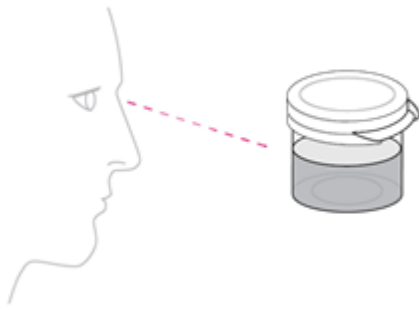
Ta 1 dospåse av ISENTRESS och skaka granulaten till botten av dospåsen.



Steg 7. Blanda Isentress och vatten

Sätt på locket för att försluta blandningskoppen. Snurra försiktigt blandningskoppen i cirkulerande rörelser under 45 sekunder för att blanda granulaten med vatten. Använd en klocka eller timer för att hålla koll på 45 sekunder. **SKAKA INTE** blandningen.





Kontrollera så att granulaten har blandats.
Om de inte har blandats, fortsätt svepa runt dem.
Blandningen ska se grumlig ut.

Steg 8. Kontrollera din ordination

Använd den mängd (i ml) av dosen som läkaren ordinerat.

Kom ihåg att dosen kan ändras vid varje läkarbesök, så se till så att du har all den senaste informationen. Se till att gå på ditt barns alla läkarbesök så att ditt barn får den rätta dosen!

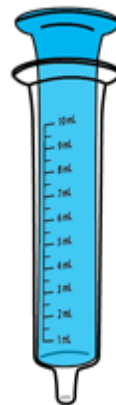
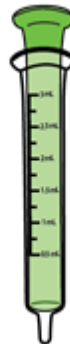
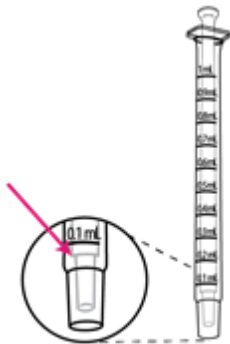
Steg 9. Välj den doseringspruta som du behöver

Välj rätt doseringspruta för ditt barns dos:

VIT
(1 ml)
för 1 ml eller mindre

GRÖN
(3 ml)
för 1,5 ml till 3 ml

BLÅ
(10 ml)
för 3,5 ml till 10 ml



Flytta den här delen av kolven till den rätta markeringen på doseringsprutan.

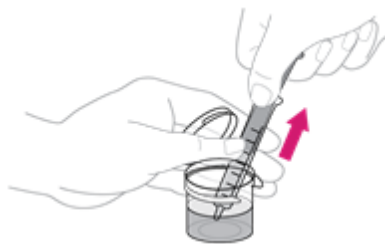
Hitta därefter den markeringen (ml) på doseringsprutan som överensstämmer med ditt barns dos.

Steg 10. Mät upp Isentress

Tryck in kolven i doseringsprutan så långt det går.



Doppa spetsen på doseringssprutan i den förberedda blandningskoppen med Isentress och dra upp kolven.



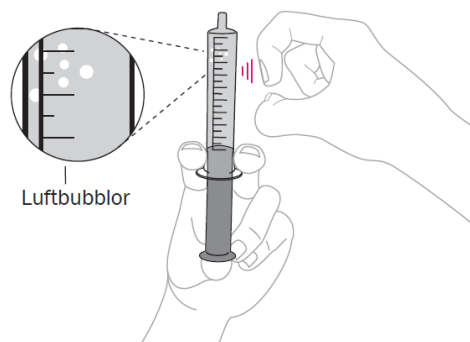
Stanna när du kommer till linjen som motsvarar ditt barns ordinerade dos.

VIKTIGT:

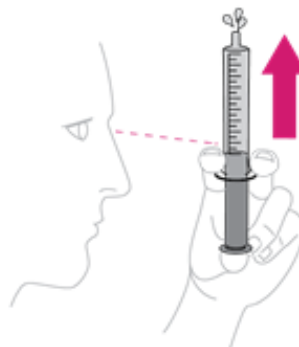
- Ditt barns dos kan vara en annan än den som visas i denna bild.
- Det kommer vanligtvis att finnas lite färdigblandad Isentress kvar i blandningskoppen.

Steg 11. Kontrollera luftbubblor

Håll doseringssprutan med spetsen uppåt. Knacka till den med ditt finger för att avlägsna eventuella luftbubblor.



Tryck försiktigt in kolven för att avlägsna luften.



Dubbelkolla volymen Isentress i doseringssprutan.

Om det är mindre än den ordinerade dosen, stoppa tillbaka spetsen i doseringskoppen med färdigblandad Isentress och dra upp kolven till dess att den hamnar vid rätt dosmarkering.

Steg 12. Ge Isentress till ditt barn

Placera spetsen av doseringssprutan inuti ditt barns mun så att den vidrör antingen höger eller vänster kind.



Tryck försiktigt in kolven för att ge den beredda lösningen med Isentress. Om ditt barn är motsträvt, ta ut doseringssprutan från munnen och prova igen. Det är viktigt att ditt barn tar hela den ordinerade dosen (det går bra att en liten mängd är kvar i doseringssprutans spets).

VIKTIGT: Om ditt barn inte sväljer hela den ordinerade dosen eller spottar ut delar av den, kontakta din läkare för att ta reda på vad du ska göra.

Steg 13. Rengöring

Häll överblivet Isentress i soporna.

Häll inte ut det i vasken.

Dra ut kolvarna från doseringssprutorna du använt.

Handtvätta doseringssprutorna, kolvarna och blandningskoppen med varmt vatten och diskmedel. Tvätta inte i diskmaskinen.



Skölj med vatten och låt lufttorka.

Förvara alltihop på en ren och torr plats.

Hur ska jag förvara Isentress?

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Öppna inte Isentress dospåsar innan du är redo att förbereda en dos.

Försäkra dig om att du går på ditt barns alla läkarbesök så att du alltid vet hur mycket Isentress som ska ges.