

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ISENTRESS 400 mg tablett, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff: Hver tablett inneholder 26,06 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Denne indikasjonen er basert på sikkerhets- og effektdata fra to dobbeltblinde, placebokontrollerte studier hos tidligere behandlede pasienter og en dobbeltblind, aktivt kontrollert studie hos behandlingsnaïve pasienter (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres av en lege med erfaring innen behandling av HIV-infeksjon. ISENTRESS bør brukes i kombinasjon med annen aktiv antiretroviral behandling (ART) (se pkt. 4.4 og 5.1.) Bruk av raltegravir hos tidligere ART-naïve pasienter er basert på en studie hvor det var gitt sammen med to nukleosid reverstranskriptasehemmere (NRTIs) (se pkt. 4.4 og 5.1).

Dosering

Voksne

Den anbefalte ISENTRESS-dosen er 400 mg to ganger daglig, med eller uten mat. Det er usikkert hvilken effekt mat har på absorpsjonen av raltegravir (se pkt. 5.2). Det er ikke anbefalt å tygge, knuse eller dele tablettene.

Eldre

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

Barn og ungdom

Sikkerhet og effekt er ikke fastlagt hos pasienter under 16 år (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

Oral.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasientene bør informeres om at aktuell antiretroviral behandling ikke helbreder HIV, og at det ikke er vist at den hindrer overføringen av HIV til andre via blod eller seksuell kontakt. Hensiktsmessige forholdsregler må fortsatt tas.

Betydelig inter- og intraindividuell variasjon ble sett i farmakokinetikken til raltegravir (se pkt. 4.5 og 5.2).

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

Hos behandlingsnaïve pasienter er dataene fra kliniske studier med raltegravir begrenset til bruk sammen med to nukleosid reverstranskriptasehemmere (NRTIs) (emtricitabin og tenofoviridisoproksilfumarat).

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

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

Det er svært begrensede data angående bruk av raltegravir hos pasienter med samtidig infeksjon av HIV og hepatitt B-virus (HBV) eller hepatitt C-virus (HCV). Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som bruker antiretroviral kombinasjonsbehandling, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger.

Osteonekrose

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

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener som kan forårsake alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomene. Vanligvis ses slike reaksjoner i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirusretinitt,

generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jiroveci* (tidligere kjent som *Pneumocystis carinii*). Alle symptomer på inflammasjon må evalueres, og behandling må initieres ved behov.

Forsiktighet bør utvises når ISENTRESS gis sammen med potente indukere av uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) 1A1 (f.eks. rifampicin). Rifampicin reduserer plasmakonsentrasjonen av raltegravir, virkningen på effekten av raltegravir er ukjent. Hvis samtidig administrering med rifampicin ikke kan unngås, kan man vurdere å doble dosen av ISENTRESS (se pkt. 4.5).

Myopati og rhabdomyolyse er rapportert. Brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt myopati eller rhabdomyolyse eller har andre predisponerende forhold, for eksempel pasienter som samtidig får andre legemidler kjent for å forårsake disse tilstandene (se pkt. 4.8).

Alvorlige hud og overfølsomhetsreaksjoner

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

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

ISENTRESS inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjoner

In vitro-studier antyder at raltegravir ikke er et substrat for cytokrom P450 (CYP)-enzymer, ikke hemmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A, ikke inducerer CYP3A4 og ikke hemmer P-glykoproteinmediert transport. Basert på disse dataene forventes det ikke at ISENTRESS vil påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrater for disse enzymene eller P-glykoprotein.

Studier *in vitro* og *in vivo* har vist at raltegravir elimineres hovedsakelig ved metabolisme via UGT1A1-medierte glukuronidering.

Til tross for at *in vitro*-studier indikerte at raltegravir ikke er en hemmer av UDP glukuronosyltransferasene (UGT) 1A1 and 2B7, tyder en klinisk studie på at noe hemming av UGT1A1 kan finne sted *in vivo*, basert på observert effekt på bilirubinglukuronisering. Det er imidlertid ikke sannsynlig at virkningen er så stor at det medfører noen klinisk viktige legemiddelinteraksjoner.

Betydelig inter- og intraindividuell variasjon ble sett i farmakokinetikken til raltegravir. Følgende informasjon angående legemiddelinteraksjoner er basert på geometriske gjennomsnittsverdier. Effekten for hver enkelt pasient kan ikke forutsies nøyaktig.

Effekten av raltegravir på farmakokinetikken til andre legemidler

I interaksjonsstudier hadde raltegravir ingen effekt av klinisk betydning på farmakokinetikken til etravirin, maraviroc, tenofovir, hormonelle prevensjonsmidler, metadon eller midazolam.

Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til raltegravir

Fordi raltegravir primært blir metabolisert via UGT1A1, bør forsiktighet utvises når ISENTRESS administreres samtidig med potente indukere av UGT1A1 (f.eks. rifampicin). Rifampicin reduserer plasmakonsentrasjonen av raltegravir, men virkningen på effekten av raltegravir er ukjent. Hvis samtidig administrering med rifampicin ikke kan unngås, kan man vurdere å doble dosen av ISENTRESS (se pkt. 4.4). Virkningen av andre potente indukere av legemiddelmetaboliserende enzymer, som fenytoin og fenobarbital, på UGT1A1 er ukjent. Andre mindre potente indukere (f.eks. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoider, johannesurt, pioglitazon) kan brukes uten å justere dosen.

Samtidig administrering av ISENTRESS med legemidler som er kjente potente hemmere av UGT1A1 (f.eks. atazanavir), kan øke plasmanivåene av raltegravir. Mindre potente UGT1A1-hemmere (f.eks. indinavir, saquinavir) kan også øke plasmanivåene av raltegravir, men i mindre grad enn atazanavir. I tillegg kan tenofovir øke plasmanivåene av raltegravir, men mekanismen bak denne effekten er ukjent (se Tabell 1). I kliniske studier hvor en stor andel av pasientene brukte atazanavir og / eller tenofovir, førte begge legemidlene til en økning i plasmanivåene av raltegravir ved optimalisert bakgrunnsbehandling. Sikkerhetsprofilen hos pasienter som fikk atazanavir og/eller tenofovir var stort sett lik sikkerhetsprofilen hos pasienter som ikke ble behandlet med disse preparatene. Ingen justering av dosen er derfor nødvendig.

Hos friske frivillige økte samtidig administrering av ISENTRESS og omeprazol plasmanivåene av raltegravir. ISENTRESS skal bare brukes sammen med legemidler som øker gastrisk pH (f.eks. protonpumpehemmere og H₂-antagonister) hvis det ikke kan unngås, fordi effekten av økt gastrisk pH på absorpsjonen av raltegravir hos HIV-infiserte pasienter er usikker.

Tabell 1
Farmakokinetiske interaksjonsdata

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

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering
etravirin (raltegravir 400 mg to ganger daglig)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C _{12t} ↓ 34 % raltegravir C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1-induksjon) etravirin AUC ↑ 10 % etravirin C _{12t} ↑ 17 % etravirin C _{max} ↑ 4 %	Inge dosejustering er nødvendig for ISENTRESS eller etravirin.
<i>Nukleosid/tid reverstranskriptasehemmere</i>		
tenofovir (raltegravir 400 mg to ganger daglig)	raltegravir AUC ↑ 49 % raltegravir C _{12t} ↑ 3 % raltegravir C _{max} ↑ 64 % (interaksjonsmekanisme ukjent) tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C _{12t} ↓ 13 % tenofovir C _{max} ↓ 23 %	Ingen dosejustering nødvendig for ISENTRESS eller tenofovirdisoproksilfumarat.
<i>CCR5-hemmere</i>		
maraviroc (raltegravir 400 mg to ganger daglig)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C _{12t} ↓ 28 % raltegravir C _{max} ↓ 33 % (mekanismen for interaksjonen er ukjent) maraviroc AUC ↓ 14 % maraviroc C _{12t} ↓ 10 % maraviroc C _{max} ↓ 21 %	Ingen dosejustering nødvendig for ISENTRESS eller maraviroc.
ANTIMIKROBIELLE LEGEMIDLER		
<i>Antimykobakterielle legemidler</i>		
rifampicin (raltegravir 400 mg enkeltdose)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C _{12t} ↓ 61 % raltegravir C _{max} ↓ 38 % (UGT1A1 induksjon)	Rifampicin reduserer plasmanivåene av ISENTRESS. Hvis samtidig administrering med rifampicin er uunngåelig, kan man vurdere å doble dosen av ISENTRESS (se pkt. 4.4).
SEDATIVA		
midazolam (raltegravir 400 mg to ganger daglig)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C _{max} ↑ 3 %	Ingen dosejustering nødvendig for ISENTRESS eller midazolam. Disse resultatene indikerer at raltegravir ikke er en induser eller hemmer av CYP3A4, og det er derfor ikke forventet at raltegravir vil påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrater for CYP 3A4.
LEGEMIDLER MOT ULCUS		

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering
omeprazol (raltegravir 400 mg enkeltdose)	raltegravir AUC ↑ 212 % raltegravir C _{12t} ↑ 46 % raltegravir C _{max} ↑ 315 %	Samtidig administrering av protonpumpehemmere eller andre legemidler mot ulcus kan øke plasmanivåene til raltegravir. Ikke bruk ISENTRESS sammen med legemidler som øker gastrisk pH med mindre det er unngåelig.
HORMONELLE PREVENSJONSMIDLER		
Etinyløstradiol Norelgestromin (raltegravir 400 mg to ganger daglig)	Etinyløstradiol AUC ↓ 2 % Etinyløstradiol C _{max} ↑ 1 % Norelgestromin AUC ↑ 14 % Norelgestromin C _{max} ↑ 29 %	Ingen dosejustering nødvendig for ISENTRESS eller hormonelle prevensjonsmidler (østrogen-og/eller progesteronbaserte)
OPIOIDANALGETIKA		
metadon (raltegravir 400 mg to ganger daglig)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Ingen dosejustering nødvendig for ISENTRESS eller metadon.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data for bruk av raltegravir hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. ISENTRESS bør ikke brukes under graviditet.

Antiretroviralt graviditetsregister

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

Amming

Det er ikke kjent om raltegravir utskilles i human morsmelk. Raltegravir utskilles imidlertid i melken hos diegivende rotter. En maternell dose på 600 mg/kg/dag gitt til rotter, ga en gjennomsnittlig legemiddelkonsentrasjon i morsmelken som var cirka 3 ganger høyere enn i maternell plasma. Pasienter som tar ISENTRESS bør ikke amme. I tillegg anbefales det at mødre med HIV-infeksjon ikke bør amme barna sine for å forhindre mulig overføring av HIV etter fødselen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av ISENTRESS på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, men svimmelhet er rapportert hos noen pasienter hvor ISENTRESS er en del av behandlingsregimet. Dette kan påvirke noen pasienters evne til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.8.).

4.8 Bivirkninger

Sikkerhetsprofilen for ISENTRESS er basert på samlede sikkerhetsdata fra to kliniske studier i Fase III hos tidligere behandlede pasienter, og en klinisk studie i Fase III hos behandlingsnaive pasienter. Studiene er beskrevet nedenfor.

Hos tidligere behandlede pasienter fra de to randomiserte kliniske studiene ble den anbefalte dosen på 400 mg to ganger daglig kombinert med optimal bakgrunnsbehandling (OBB) hos 462 pasienter og

sammenlignet med 237 pasienter som fikk placebo i kombinasjon med OBB. Den samlede oppfølgingstiden av den dobbeltblinde behandlingen var 708 pasientår i gruppen som fikk ISENTRESS 400 mg to ganger daglig og 244 pasientår i gruppen som fikk placebo.

Hos behandlingsnaïve pasienter i den randomiserte, dobbeltblinde, aktivt kontrollerte kliniske multisenterstudien ble det brukt anbefalt dose på 400 mg to ganger daglig i kombinasjon med en fast dose emtricitabin 200 mg (+) tenofovir 245 mg hos 281 pasienter, sammenlignet med 282 pasienter som fikk efavirenz (EFV) 600 mg (ved sengetid) i kombinasjon med emtricitabin (+) tenofovir. I løpet av den dobbeltblinde behandlingen var total oppfølgingstid 480 pasientår i gruppen som fikk ISENTRESS 400 mg to ganger daglig og 463 pasientår i gruppen som fikk efavirenz 600 mg ved sengetid.

I den samlede analysen av pasienter som hadde fått tidligere behandling, var graden av seponering av behandlingen på grunn av bivirkninger 3,9 % hos pasientene som fikk ISENTRESS + OBB og 4,6 % hos pasientene som fikk placebo + OBB. Graden av seponering på grunn av bivirkninger hos behandlingsnaïve pasienter var 3,6 % hos pasienter som fikk ISENTRESS + emtricitabin (+) tenofovir og 6,7 % hos pasienter som fikk efavirenz + emtricitabin (+) tenofovir.

Bivirkninger vurdert av utprøverne til å være årsaksrelatert til ISENTRESS (alene eller i kombinasjon med annen ART), er angitt nedenfor etter organklassesystem. Betegnelser som inkluderer minst en alvorlig bivirkning, er merket med et kors (†) Bivirkninger som er identifisert ved bruk av legemidlet etter at det kom på markedet, er satt inn i kursiv. Frekvenser er definert som vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger ISENTRESS (alene eller i kombinasjon med annen ART)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	mindre vanlige	genital herpes [†] , follikulitt, gastroenteritt, herpes simplex, herpes virus infeksjon, herpes zoster, influensa, molluscum contagiosum, nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjoner
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	mindre vanlige	papillomer i huden
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	mindre vanlige	anemi [†] , jernmangelanemi, smerter i lymfeknuter, lymfadenopati, neutropeni
	mindre vanlige	trombocytopeni ^{††}
Forstyrrelser i immunsystemet	mindre vanlige	immunrekonstitusjonssyndrom [†] , overfølsomhet overfor legemidler [†] , overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	mindre vanlige	anoreksi, kakeksi, nedsatt appetitt, diabetes mellitus, dyslipidemi, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hyperlipidemi, hyperfagi, økt appetitt, polydipsi
Psykiatriske lidelser	vanlige	unormale drømmer, insomnia
	mindre vanlige	mental sykdom [†] , suicidalforsøk [†] , angst, forvirringstilstander, nedtrykthet, depresjon, alvorlig depresjon, middels insomnia, humørsvingninger, mareritt, panikkanfall, søvnforstyrrelser
	mindre vanlige	<i>suicidale tanker^{††}, suicidal oppførsel (spesielt hos pasienter med psykiatrisk sykdom i anamnesen^{††})</i>

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger ISENTRESS (alene eller i kombinasjon med annen ART)
Nevrologiske sykdommer	vanlige mindre vanlige	svimmelhet, hodepine amnesi, karpalt tunnelsyndrom, kognitive forstyrrelser, konsentrasjonsforstyrrelser, postural svimmelhet, smaksforstyrrelser, hypersomni, hypoestesi, letargi, hukommelsesforstyrrelser, migrene, perifer neuropati, parestesi, somnolens, tensjonshodepine, tremor
Øyesykdommer	mindre vanlige	svekket syn
Sykdommer i øre og labyrint	vanlige mindre vanlige	vertigo tinnitus
Hjertesykdommer	mindre vanlige	palpitasjoner, sinusbradykardi, ventrikulære ekstrasystoler
Karsykdommer	mindre vanlige	hetetokter, hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	mindre vanlige	dysfoni, neseblødning, tetthet i nesen
Gastrointestinale sykdommer	vanlige mindre vanlige	oppblåst mage, smerter i abdomen, diare, flatulens, kvalme, oppkast gastritt [†] , ubehag i abdomen, smerter i øvre del av abdomen, ømhet i abdomen, anorektalt ubehag, obstipasjon, munntørrhet, dyspepsi, ubehag i epigastriet, eroderende duodenitt, sure oppstøt, gastroøsofagal reflukssykdom, gingivitt, glossitt, smerter ved svelging, akutt pankreatitt, peptisk ulcer, rektal blødning
Sykdommer i lever og galleveier	mindre vanlige	hepatitt [†] , fettavleiring i leveren
Hud-og underhudssykdommer	vanlige mindre vanlige mindre vanlige	utslett [‡] akne, alopeci, aknelignende dermatitt, tørr hud, erytem, avmagring i ansiktet, hyperhidrose, ervervet lipodystrofi, lipohypertrofi, svette om natten, prurigo, pruritt, generell kløe, makulært utslett, makulo-papulært utslett, kløende utslett, hudlesjoner, urtikaria, xeroderma <i>Stevens Johnsons syndrom^{††}, legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)^{‡‡}</i>
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	mindre vanlige mindre vanlige	artralgi, artritt, ryggmerter, flanksmerter, muskel-skjelettsmerter, myalgi, smerter i halsen, osteopeni, ekstremitetssmerter, tendonitt <i>rhabdomyolyse^{‡‡}</i>
Sykdommer i nyre og urinveier	mindre vanlige	nyresvikt [†] , nefritt, nyresten, nokturni, nyrecyste, redusert nyrefunksjon, tubulointerstitiell nefritt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	mindre vanlige	erektil dysfunksjon, gynekomasti, menopausale symptomer

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger ISENTRESS (alene eller i kombinasjon med annen ART)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	vanlige mindre vanlige	asteni, tretthet, pyreksi ubehag i bringen, frysninger, ansiktsødem, økt fettvev, nervøs skjelving, utilpassethet, perifert ødem, smertei
Undersøkelser	vanlige mindre vanlige	økt alaninaminotransferase, atypiske lymfocytter, økt aspartataminotransferase, økte triglyserider i blodet, økt lipase redusert antall absolutte nøytrofiler, økt alkalisk fosfatase, redusert albumin i blodet, økt amylase i blodet, økt bilirubin i blodet, økt kolesterol i blodet, økt kreatinin i blodet, økt glukose i blodet, økt urea-nitrogen i blodet, økt kreatininfosfatase, økt fastende blodsukker, glukose i urinen, økt HDL, redusert LDL, økt LDL, redusert antall blodplater, positiv test for blod i urinen, økt livvidde, vektøkning, redusert antall hvite blodlegemer
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	mindre vanlige	tilfeldig overdose [†]
[†] inkluderer minst en alvorlig bivirkning [‡] I kliniske studier hos pasienter som tidligere hadde vært behandlet, forekom utslett, uavhengig av årsakssammenheng, hyppigere med regimer som inneholdt ISENTRESS + darunavir enn med regimer med ISENTRESS uten darunavir eller darunavir uten ISENTRESS. Legemiddelrelatert utslett forekom imidlertid like hyppig. Eksponeringsjustert forekomst av utslett (alle årsakssammenhenger) var henholdsvis 10,9, 4,2 og 3,8 per 100 pasientår, og forekomst av legemiddelrelatert utslett var henholdsvis 2,4, 1,1 og 2,3 per 100 pasientår. Alvorlighetsgraden av disse utslettene var mild til moderat og førte ikke til seponering av behandlingen (se pkt. 4.4). ^{**} Denne bivirkningen ble identifisert ved overvåking etter markedsføring, men ikke rapportert som legemiddelrelatert i randomiserte, kontrollerte Fase III kliniske studier (Protokoll 018, 019 og 021). Frekvenskategorien "mindre vanlige" ble definert i henhold til Summary of Product Characteristics (SmPC) guidance (rev. 2. sept 2009) på grunnlag av en estimert øvre grense av 95% konfidensintervallet for 0 hendelser for det antallet pasienter som ble behandlet med ISENTRESS i det kliniske Fase III-programmet (n=743).		

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

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

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

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

I fase III-studier fikk pasienter som var tidligere behandlet (N = 114/699 eller 16 %; HBV=6 %,

HCV=9 %, HBV+HCV=1 %) og behandlingsnaive pasienter (N=34/563 eller 6 %; HBV=4 % HCV=2 %, HBV+HCV=0,2 %) med kronisk (men ikke akutt) aktiv hepatitt B og/eller hepatitt C-infeksjon lov til å delta under forutsetning av at baseline leverfunksjonsprøver ikke var høyere enn 5 ganger den øvre normalgrensen. Generelt sett var sikkerhetsprofilen til ISENTRESS hos pasienter med samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon lik den for pasienter uten samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon, men forekomsten av unormal ASAT og ALAT var noe høyere i undergruppen med hepatitt B og/eller hepatitt C-virusinfeksjon i begge behandlingsgruppene. Hos pasienter som var tidligere behandlet, forekom unormale laboratorieverdier av grad 2 eller høyere som representerer en forverring av grad i forhold til baseline for ASAT, ALAT eller total bilirubin, hos henholdsvis 29 %, 34 % og 13 % av pasienter med samtidig infeksjon og som ble behandlet med ISENTRESS, sammenlignet med 11 %, 10 % og 9 % av alle andre pasienter behandlet med ISENTRESS. Hos behandlingsnaive pasienter forekom unormale laboratorieverdier av grad 2 eller høyere som representerer en forverring av grad i forhold til baseline for ASAT, ALAT eller total bilirubin, hos henholdsvis 17 %, 28 % og 17 % av pasientene som hadde infeksjon og ble behandlet med ISENTRESS, sammenlignet med 6 %, 6 % og 3 % av alle andre som ble behandlet med ISENTRESS.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiviralt middel til systemisk bruk, andre antivirale midler, ATC-kode: J05AX08.

Virkningsmekanisme

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

Raltegravir i konsentrasjoner på 31 ± 20 nM førte til en hemming på 95 % (IC_{95}) av HIV-1-replikasjon (i forhold til en ubehandlet virusinfisert kultur) i humane T-lymfoide cellekulturer infisert med den celleinjetilpassede HIV-1-varianten H9IIIB. I tillegg førte raltegravir til en hemming av viral replikasjon i kulturer av mitogenaktiverte humane mononukleære celler i perifert blod infisert med ulike, primære kliniske isolater av HIV-1, inkludert isolater fra 5 non-B subtyper og isolater som er resistente mot reverstranskriptasehemmere og proteasehemmere. I en analyse av en enkeltsyklusinfeksjon hemmet raltegravir infeksjon hos 23 HIV-isolater som representerte 5 non-B subtyper og 5 sirkulerende rekombinante former med IC_{50} -verdier fra 5 til 12 nM.

Resistens

De fleste virusisolatene fra pasienter som ikke responderte på raltegravir, hadde høy grad av raltegravirresistens på grunn av forekomsten av to eller flere mutasjoner. De fleste hadde en signaturmutasjon i aminosyre 155 (N155 endret til H), aminosyre 148 (Q148 endret til H, K eller R) eller aminosyre 143 (Y143 endret til H, C eller R) sammen med en eller flere andre

integrasemutasjoner (f. eks. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Signaturmutasjonene reduserte den virale følsomheten for raltegravir, og tilføyselsen av andre mutasjoner gir en ytterligere reduksjon i følsomheten for raltegravir. Faktorer som reduserte sannsynligheten for å utvikle resistens, inkluderte lavere virusmengde (viral load) ved baseline og bruk av andre aktive antiretrovirale legemidler. Preliminære data antyder at det er potensiale for at i det minste noen grad av kryssresistens kan forekomme mellom raltegravir og andre integrasehemmere.

Klinisk erfaring

Beviset på effekt av ISENTRESS er basert på analysene av 96-ukers data fra to pågående, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (BENCHMRK 1 og BENMCHMRK 2, Protokoll 018 og 019) hos voksne pasienter med HIV-1-infeksjon og som tidligere har fått antiretroviral behandling, og analysen av 96-ukers data fra en pågående, randomisert, dobbeltblind, aktivt kontrollert studie (STARTMRK, Protokoll 021) hos antiviralt behandlingsnaïve, voksne pasienter med HIV-1-infeksjon.

Effekt

Pasienter som tidligere er behandlet

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

Pasientdemografi (kjønn, alder og rase) og baselinekarakteristika var sammenlignbare mellom gruppen som fikk ISENTRESS 400 mg to ganger daglig og gruppen som fikk placebo. Pasientene hadde tidligere vært eksponert for i median 12 antiretrovirale midler over 10 år. I bakgrunnsbehandlingen ble det brukt i median 4 antiretrovirale legemidler.

Resultat av analysene ved uke 48 og uke 96

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

Tabell 2
Effektresultater ved uke 48 og 96

BENCHMRK 1 og 2 samlet	48 uker		96 uke	
	ISENTRESS 400 mg to ganger daglig + OBB (N = 462)	Placebo + OBB (N = 237)	ISENTRESS 400 mg to ganger daglig + OBB (N = 462)	Placebo + OBB (N = 237)
Prosent HIV-RNA < 400 kopier/ml (95 % KI)				
Alle pasienter [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Baseline karakteristika [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopier/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopier/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-tall ≤ 50 celler/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 og ≤ 200 celler/m	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 celler/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Sensitivitetsskår (GSS) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 og over	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Prosent HIV-RNA < 50 kopier/ml (95 % KI)				

BENCHMRK 1 og 2 samlet	48 uker		96 uke	
	ISENTRESS 400 mg to ganger daglig + OBB (N = 462)	Placebo + OBB (N = 237)	ISENTRESS 400 mg to ganger daglig + OBB (N = 462)	Placebo + OBB (N = 237)
Alle pasienter [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Baseline karakteristika [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopier/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopier/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4- tall ≤ 50 celler/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 og	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 celler/mm ³				
> 200 celler/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Sensitivitetsskår (GSS) [§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 og over	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Gjennomsnittlig CD4 celleforandring (95 % KI), celler/mm³				
Alle pasienter [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Baseline karakteristika [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopier/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopier/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4- tall ≤ 50 celler/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 og	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 celler/mm ³				
> 200 celler/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Sensitivitetsskår (GSS) [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 og over	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

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

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

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

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

Bytte til raltegravir

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

Disse studiene ble avsluttet etter de primære effektanalysene ved uke 24 fordi de ikke viste at raltegravir hadde dårligere effekt enn lopinavir (+) ritonavir. I begge studiene ble det ved uke 24 vist

at suppresjon av HIV RNA til færre enn 50 kopier/ml ble opprettholdt hos 84,4 % i raltegravirgruppen og 90,6 % i lopinavir (+) ritonavirgruppen (ikke fullført=behandlingssvikt). Se pkt. 4.4 vedrørende nødvendigheten av å gi raltegravir sammen med to andre aktive substanser.

Behandlingsnaïve pasienter

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

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

Resultat av analysene ved uke 48 og uke 96

For det primære endepunktet for effekt var andelen av pasienter (%) som oppnådde HIV RNA < 50 kopier/ml ved uke 96, 228/281 (81,1 %) i gruppen som fikk ISENTRESS og 222/282 (78,7 %) i gruppen som fikk efavirenz. Behandlingsforskjellen (ISENTRESS – efavirenz) var 2,4 % med 95 % konfidensintervall (-4,3, 9,0). Dette bekrefter at ISENTRESS ikke er mindre effektiv enn efavirenz (p-verdi for non-inferiority < 0,001). Langtidsresultatene i STARTMRK-studien ved uke 48 og uke 96 for pasienter på anbefalt dose ISENTRESS 400 mg to ganger daglig, er vist i Tabell 3.

Tabell 3
Effektresultater ved Uke 48 og 96

STARTMRK studien	48 uker		96 uker	
	ISENTRESS 400 mg to ganger daglig (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)	ISENTRESS 400 mg to ganger daglig (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)
Prosent HIV-RNA < 50 kopier/ml (95 % KI)				
Alle pasienter [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	81 (76, 86)	79 (73, 83)
Baseline karakteristika [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopier/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	89 (83, 94)	90 (84, 95)
≤ 100 000 kopier/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	91 (84, 96)	89 (82, 94)
CD4-tall ≤ 50 celler/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	80 (59, 93)	86 (68, 96)
> 50 og ≤ 200 celler/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	89 (81, 95)	86 (77, 92)
> 200 celler/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	93 (87, 96)	93 (87, 97)
Virus subtype Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	89 (83, 93)	90 (84, 93)
Non-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	95 (85, 99)	88 (75, 96)
Gjennomsnittlig endring i antall CD4 celler (95 % KI), celler/mm³				
Alle pasienter [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	240 (220, 259)	225 (206, 244)
Baseline karakteristika [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopier /ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	253 (224, 282)	257 (229, 286)
≤ 100 000 kopier /ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	223 (197, 249)	191 (168, 215)
CD4-tall ≤ 50 celler/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	222 (164, 280)	223 (178, 269)
> 50 og ≤ 200 celler/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	260 (229, 291)	233 (200, 266)
> 200 celler/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	229 (200, 258)	219 (192, 247)
Virus subtype Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	243 (220, 266)	227 (206, 248)
Non-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	221 (182, 261)	220 (169, 271)

STARTMRK studien	48 uker		96 uker	
	ISENTRESS 400 mg to ganger daglig (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)	ISENTRESS 400 mg to ganger daglig (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)
Parameter				

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

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

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

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

Distribusjon

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

Metabolisme og utskillelse

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

glukuronidering.

UGT1A1-polymorfisme

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

Spesielle befolkningsgrupper

Barn

Farmakokinetikken til raltegravir hos barn er ikke fastslått.

Eldre

Det var ingen klinisk betydningsfull effekt av alder på raltegravirs farmakokinetikk i den undersøkte aldersgruppen (16 til 71 år, med få (8) personer over 65 år).

Kjønn, rase og BMI

Det var ingen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller grunnet kjønn, rase eller kroppsmasseindeks (BMI).

Nedsatt nyrefunksjon

Renal clearance av uendret legemiddel er en underordnet eliminasjonsvei. Det var ingen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller mellom pasienter med alvorlig nyresvikt og friske frivillige (se pkt. 4.2). Siden det er ukjent i hvilken grad ISENTRESS kan dialyseres, bør dosering før en dialyseøkt unngås.

Nedsatt leverfunksjon

Raltegravir utskilles primært via glukuronisering i leveren. Det var ingen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller mellom pasienter med moderat leversvikt og friske personer. Effekten av alvorlig leversvikt på raltegravirs farmakokinetikk er ikke studert (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske toksikologistudier, inkludert konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og utviklingstoksisitet, har blitt utført med raltegravir hos mus, rotter, hunder og kaniner. Effektene av ved tilstrekkelig høyere eksponeringsnivå i forhold til klinisk eksponeringsnivå indikerer ingen spesiell fare for mennesker.

Mutagenisitet

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

Karsinogenitet

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

Utviklingstoksisitet

Raltegravir var ikke teratogent i utviklingstoksisitetsstudier hos rotter og kaniner. En svak økning i

insidensen av overtallige ribben ble sett hos rotteunger av mødre som ble eksponert for cirka 4,4 ganger så mye raltegravir som ved human eksponering med 400 mg to ganger daglig basert på AUC_{0-24t} . Det ble ikke sett noen effekter på utviklingen ved 3,4 ganger human eksponering med 400 mg to ganger daglig basert på AUC_{0-24t} . (se punkt 4.6). Liknende funn ble ikke sett hos kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjernen

- cellulose, mikrokrySTALLINSK
- laktosemonohydrat
- kalsiumhydrogenfosfat, vannfri
- hypromellose 2208
- poloksamer 407
- natriumstearylfumarat
- magnesiumstearat

Filmdrasjeringen

- polyvinylalkohol
- titandioksid (E 171)
- polyetylen glykol 3350
- talkum
- rødt jernoksid (E 172)
- sort jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE bokser med barnesikkert polypropylenlokk.

To pakningsstørrelser er tilgjengelig: 1 boks med 60 tabletter og en pakke som inneholder 3 bokser med 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon <og annen håndtering>

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. desember 2007.
Dato for siste fornyelse: 20. desember 2008

10. OPPDATERINGSDATO

21 november 2011

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMEA) <http://www.emea.europa.eu>.