

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Raltegravir Zentiva 600 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller raltegravir kalium motsvarande 600 mg raltegravir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Gul, ovalformad, mått 9,3 mm x 19 mm, filmdragerad tablett, präglad med "C30" på ena sidan och "600" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Raltegravir Zentiva 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 administreringssätt

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

Dosering

Raltegravir Zentiva 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 raltegravir 400 mg två gånger dagligen.

Ytterligare formuleringar och styrkor finns tillgängliga:

Raltegravir 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. Tabletten på 400 mg ska inte användas för att administrera 1 200 mg en gång dagligen. Raltegravir Zentiva finns endast tillgängligt som 600 mg filmdragerade tabletter. Om en alternativ dos krävs ska andra raltegravir-produkter som erbjuder ett sådant alternativ användas.

Äldre

Det finns begränsad erfarenhet av användning av raltegravir hos äldre (se avsnitt 5.2). Raltegravir Zentiva 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 Zentiva bör därför användas med försiktighet hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

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

Administreringssätt

Oral användning.

Raltegravir Zentiva 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 tenofoviridisproxil).

Depression

Depression inklusive suicidala tankar och suicidalt beteende har rapporterats, speciellt hos patienter med depression eller psykiatrisk sjukdom i anamnesen. Försiktighet bör iakttas 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 jirovecii* (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 immunreaktivering, 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 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).

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, tenofoviridisoproxil, hormonella antikonceptionsmedel, metadon eller midazolam. 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

Inducera av läkemedelsmetaboliserande enzym

Påverkan av andra läkemedel som är potenta UGT1A1-inducera 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 inducera 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 inducera (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 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 eller etravirin medan inverkan på exponeringen av raltegravir var större tillsammans med tipranavir/ritonavir (GMR C_{dalvärde}=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 tenofovirdisoproxil (en komponent i emtricitabin/tenofovirdisoproxil kombination) ökade exponeringen av raltegravir. Det identifierades att emtricitabin/tenofovirdisoproxil ökade biotillgängligheten av raltegravir 1 200 mg en gång dagligen med 12% men dess inverkan är inte kliniskt meningsfull. Samtidig administrering av emtricitabin/tenofovirdisoproxil 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 hämning)	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).
	Extrapolated from 400 mg twice daily study	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 och 1 200 mg en gång dagligen).
efavirenz (raltegravir 1 200 mg en gång dagligen)	raltegravir AUC ↓ 14% raltegravir C _{24h} ↓ 6% raltegravir C _{max} ↓ 9% (UGT1A1 induktion)	
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>		
tenofoviridisoproxil (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 tenofovirdisoproxil.
emtricitabin/tenofovirdisoproxil (raltegravir 1 200 mg (2 x 600 mg) en gång dagligen)	Analys av populationsfarmakokinetik visade att effekten av emtricitabin/tenofovirdisoproxil 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.
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.
ANTACIDA INNEHÅLLANDE METALLKATJON		
antacidum innehållande aluminiumoch 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).
calcium carbonate antacid (raltegravir 1,200 mg single dose)	raltegravir AUC ↓ 72% raltegravir C_{24h} ↓ 48% raltegravir C_{max} ↓ 74% <u>12 timmar efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 10%	Samtidig administrering av raltegravir (1 200 mg en gång dagligen) rekommenderas inte.

	raltegravir C _{24 h} ↓ 57% raltegravir C _{max} ↓ 2% (kelering av metallkationer)	
Övriga METALLKATJONER		
Järnsalter	Förväntat: raltegravir AUC ↓ (kelering av metallkationer)	Samtidigt intag av järnsalter förväntas minska plasma-koncentrationen av raltegravir; intag av järnsalter minst två timmar från administrering av raltegravir kan begränsa denna effekt.
H ₂ -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), H ₂ -blockerare (t ex famotidin, ranitidin, cimitedin) (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%	No dosage adjustment required for raltegravir Ingen dosjustering krävs för raltegravir (400 mg två gånger dagligen och 1 200 mg en gång dagligen) eller hormonella antikonnptionsmedel (östrogen- och/eller progesteronbaserad).

OPIOIDER		
metadon (raltegravir 400 mg Twice Daily)	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 uppmuntras 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 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 tenofoviridisoproxil 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, mollusum 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	minskad aptit
	Mindre vanliga	kakexi, diabetes mellitus, dyslipidemi, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hyperlipidemi, polyfagi, ökad aptit, polydipsi, kroppsfettsrubbing
Psykiatriska tillstånd	Vanliga	onormala drömmar, insomni, mardrömmar, onormalt beteende, depression
	Mindre vanliga	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	yrsel, huvudvärk, psykomotorisk hyperaktivitet
	Mindre vanliga	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	vertigo

	Mindre vanliga	tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	palpitationer, sinusbradykardi, ventrikulära extrasystole
Blodkärll	Mindre vanliga	värmevallningar, hypertension
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mindre vanliga	dysfoni, epistaxis, nästäppa
Magtarmkanalen	Vanliga	buksvullnad, buksmärtor, diarré, flatulens, illamående, kräkningar, dyspepsi
	Mindre vanliga	gastrit, obehag från buken, övre buksmärtor, 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	utslag
	Mindre vanliga	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	asteni, trötthet, feber
	Mindre vanliga	obehag i bröstet, frossa, ansiktsödem, ökad fettvävnad, nervositet, obehagskänsla, submandibulär tumör, perifert ödem, smärta
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 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.

Pediatriisk population

Raltegravir 600 mg tablett-formulering har inte studerats hos pediatriiska patienter (se avsnitt 4.2).

Barn och ungdomar 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 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 raltegravir 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

Läkemedelsverket

Box 26, 751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

4.9 Överdoser

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

I händelse av överdosering är det rimligt att vidta understödjande åtgärder, t ex att avlägsna icke-absorberat material från magtarmkanalen, inrätta klinisk övervakning (inklusive

elektrokardiogram) samt initiera understödjande 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 resistent 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 Effekresultat vid vecka 48 och vecka 96

BENCHMRK 1 och 2 sammantaget	Vecka 48		Vecka 96	
Parameter	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)
Utgångskaraktistika [‡]				
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 och ≤ 200 celler/mm ³	80 (73,85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 celler/mm ³	83 (76,89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
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)
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 ≤ 200 celler/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 celler/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
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 (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 = Terapivikt). 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 (+) tenofoviridisoproxil, 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 utgångskaraktäristika 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 Effektergebnat 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)
Utgångskaraktetika‡				
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)
Utgångskaraktetika‡				
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 baslinjevärde hos dem som inte svarat virologiskt.				
Anmärkningar: Analysen baseras på alla tillgängliga data.				
Raltegravir och efavirenz administrerades med emtricitabin (+) tenofovirdisoproxil.				

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 (+) tenofovirdisoproxil jämfört med raltegravir 400 mg två gånger dagligen i kombination med emtricitabin (+) tenofovirdisoproxil 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 utgångskaraktetika 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 Effektnätresultat vid vecka 48 och vecka 96

Studien ONCEMRK	Vecka 48		Vecka 96	
Parameter	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)
Utgångskaraktäristika [‡]				
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-count ≤ 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 Subtype 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)
Non-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)
Utgångskaraktäristika [‡]				
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-count ≤ 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 Subtype Clade B	232 (209, 254)	240 (213, 266)	270 (245, 296)	267 (236, 297)
Non-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 (+) tenofoviridisoproxil.

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. $C_{12\text{ h}}$ för raltegravir ökar proportionellt mot dosen inom dosintervallet 100–800 mg och ökar något mindre än proportionellt mot dosen inom dosintervallet 100–1600 mg.

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 $C_{12\text{ h}}$. 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 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, 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 $C_{12\text{ h}}$ 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 $C_{12\text{ h}}$ 4,1-faldigt. Administrering av raltegravir efter en måltid med låg fetthalt minskade AUC och $C_{\max}$ med 46% respektive 52%. $C_{12\text{ h}}$ 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 $AUC_{0-\text{last}}$ med 42%, sänkning av $C_{\max}$ med 52% samt sänkning av $C_{24\text{ h}}$ med 16%. Administrering av en måltid med hög fetthalt resulterade i ökning av $AUC_{0-\text{last}}$ med 1,9%, sänkning av $C_{\max}$ med 28% samt sänkning av $C_{24\text{ h}}$ med 12%.

Generellt sågs en betydande inter- och intra-personvariabilitet vad gäller farmakokinetiken för raltegravir. För $C_{12\text{ h}}$ 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 råtta, 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 beståndsdel 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 medelvärde av kvoten (90% CI) för AUC till 1,41 (0,96, 2,09) och det geometriska medelvärde 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

Raltegravir Zentiva är endast tillgängligt som 600 mg filmdragerade tabletter. Om en alternativ dos krävs ska andra raltegravirprodukter som erbjuder en sådan möjlighet användas (se avsnitt 4.2). Andra raltegravirprodukter med olika styrkor och/eller i olika läkemedelsformer kan finnas tillgängliga på marknaden. Baserat på en formuleringsjämförelsestudie på friska vuxna frivilliga har tuggtabletten och granulat till oral suspension högre oral biotillgänglighet jämfört med 400 mg-tabletten. För ytterligare doseringsinformation hänvisas till produktresuméerna för dessa produkter.

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 (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 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 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
Kroscarmellosnatrium
Karbomerer
Magnesiumstearat

Filmdragering

Makrogol poly (vinylalkohol) ympsampolymer
Talk
Titandioxid (E171)
Glycerolmonokaprylokaprat
Poly(vinylalkohol)

Järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsförhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i induktionsförseglade HDPE-burkar (flerskiktsflaskor med hög barriär) förslutna med barnskyddande HDPE-lock med syreavskiljare och molekylsikt inuti.

Förpackningsstorlekar: 1 burk med 60 tabletter och en multipelförpackning innehållande 180 tabletter (3 burkar med 60 tabletter vardera).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

67482

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-05-13
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-15