

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

ISENTRESS 400 mg filmovertrukne tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 400 mg raltegravir (som kalium).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på  
Hver tablet indeholder 26,06 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Lyserød, oval tablet, præget med "227" på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

ISENTRESS er, i kombination med andre antiretrovirale lægemidler, indiceret til behandling af infektion med humant immundefekt-virus (hiv-1) (se pkt. 4.2, 4.4, 5.1 og 5.2).

### 4.2 Dosering og administration

Behandling bør initieres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

#### Dosering

ISENTRESS bør anvendes i kombination med andre aktive antiretrovirale behandlinger (ARTer) (se pkt. 4.4 og 5.1).

#### *Voksne*

Den anbefalede dosering er 400 mg (en tablet) to gange dagligt.

#### *Pædiatrisk population*

Den anbefalede dosering til pædiatriske patienter, der vejer mindst 25 kg, er 400 mg (en tablet) to gange dagligt. Overvej tyggetabletter, hvis barnet eller den unge ikke er i stand til at sluge en tablet.

Yderligere tilgængelige formuleringer og styrker:

ISENTRESS fås også som tyggetablet og som granulat til oral suspension. Se produktresuméerne for tyggetabletten og granulatet til oral suspension for yderligere oplysninger om dosering.

Raltegravirs sikkerhed og virkning hos for tidligt fødte børn (gestationsalder <37 uger) og nyfødte med lav fødselsvægt (<2.000 g) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data for denne population, og der kan ikke gives doseringsanbefalinger.

Maksimal dosis for tyggetabletten er 300 mg to gange dagligt. Da formuleringerne har forskellige farmakokinetiske profiler, bør hverken tyggetabletterne eller granulatet til oral suspension erstatte 400 mg tabletten eller 600 mg tabletten (se pkt. 5.2). Tyggetabletterne og granulatet til oral suspension er ikke undersøgt hos hiv-inficerede unge (12-18 år) eller voksne.

ISENTRESS fås også til voksne og pædiatriske patienter (som vejer mindst 40 kg), som en 600 mg tablet, der skal administreres som 1.200 mg en gang dagligt (to 600 mg tabletter) til behandlingsnaive patienter eller til patienter, som var virologisk supprimerede på et initialt regime med ISENTRESS 400 mg to gange dagligt. 400 mg tabletten må ikke anvendes til at administrere regimet med 1.200 mg en gang dagligt. Se produktresuméet for 600 mg tabletten for yderligere oplysninger om dosering.

#### *Ældre*

Der foreligger kun begrænset information om brugen af raltegravir til ældre patienter (se pkt. 5.2). ISENTRESS bør derfor anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Raltegravirs sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med svær tilgrundliggende leversygdom. Derfor bør ISENTRESS anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### Administration

Oral anvendelse.

ISENTRESS 400 mg tabletterne kan administreres med eller uden mad.

Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles på grund af forventede ændringer i den farmakokinetiske profil.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Generelt

Patienterne bør informeres om, at antiretroviral behandling hverken kan helbrede hiv eller er bevist at kunne forhindre overførsel af hiv til andre via blod.

Raltegravir har en relativt lav genetisk barriere mod resistens. Derfor bør raltegravir, når det er muligt, administreres sammen med to andre aktive ART'er for at minimere potentialet for virologisk svigt og udvikling af resistens (se pkt. 5.1).

Ved behandling af naive patienter er anvendelse af raltegravir, på basis af kliniske studiedata, begrænset til anvendelse i kombination med to NRTI'er (emtricitabin og tenofoviridisoproxilfumarat).

#### Depression

Der er rapporteret om depression, herunder selvmordstanker og -adfærd, især hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen. Forsigtighed bør udvises hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen.

#### Nedsat leverfunktion

Raltegravirs sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med svær tilgrundliggende leversygdom. Derfor bør raltegravir anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med leverdysfunktion, herunder kronisk hepatitis, har øget hyppighed af unormal leverfunktion under den antiretrovirale kombinationsbehandling og bør monitoreres i henhold til gældende praksis. Hvis der er tegn på forværring af leversygdommen hos disse patienter, bør det overvejes at afbryde eller stoppe behandlingen.

Patienter med kronisk hepatitis B eller C, der har fået antiretroviral kombinationsbehandling, har større risiko for at få svære og potentielt letale leverbivirkninger.

### Osteonekrose

Selvom ætiologien anses for at være multifaktoriel (inklusive kortikosteroid anvendelse, alkoholforbrug, svær immunsuppression, højere BMI), er tilfælde af osteonekrose blevet observeret især blandt patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinationsbehandling. Patienterne bør tilrådes at søge lægehjælp ved ledsmerter, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

### Immunreaktiveringssyndrom

Blandt hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomerne. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første uger eller måneder efter initiering af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og pneumoni forårsaget af *pneumocystis jiroveci* (tidligere kendt som *pneumocystis carinii*). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling initieres efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

### Antacida

Administration af raltegravir sammen med aluminium- og magnesiumholdige antacida medførte nedsat plasmakoncentration af raltegravir. Samtidig administration af raltegravir og aluminium- og/eller magnesiumholdige antacida frarådes (se pkt. 4.5).

### Rifampicin

Forsigtighed bør udvises, når raltegravir administreres sammen med stærke inducere af uridindiphosphat glucuronyltransferase (UGT) 1A1 (f.eks. rifampicin). Rifampicin reducerer raltegravirs plasmakoncentrationer; indvirkningen på raltegravirs virkning er ukendt. Hvis samtidig administration med rifampicin er uundgåelig, kan en dobbelt dosis raltegravir dog overvejes hos voksne. Der foreligger ingen data til vejledning for samtidig administration af raltegravir og rifampicin hos patienter under 18 år (se pkt. 4.5).

### Myopati og rabdomyolyse

Myopati og rabdomyolyse har været rapporteret. Anvendes med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft myopati eller rabdomyolyse eller er prædisponerede herfor, inklusive andre lægemidler, der er associeret med disse tilstande (se pkt. 4.8).

### Alvorlige hud- og overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige, potentielt livstruende og letale hudreaktioner, herunder tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er rapporteret hos patienter, der tager raltegravir, i de fleste tilfælde sammen med andre lægemidler, der associeres med disse reaktioner. Der er også rapporteret

om overfølsomhedsreaktioner, som var karakteriseret ved udslæt, konstitutionelle fund og nogle gange organ dysfunktion inklusive leversvigt. Raltegravir og andre mistænkte lægemidler skal seponeres omgående, hvis der opstår tegn eller symptomer på alvorlige hud- eller overfølsomhedsreaktioner (inklusive, men ikke begrænset til, alvorligt udslæt eller udslæt med feber, generel utilpashed, træthed, muskel- eller ledsmerter, blærer, sår i munden, konjunktivitis, ansigtsødem, hepatitis, eosinofili, angioødem). Klinisk status inklusive leveraminotransferaser bør monitoreres og hensigtsmæssig behandling initieres. Forhalet seponering af raltegravir eller andre mistænkte lægemidler efter optræden af alvorligt udslæt kan resultere i en livstruende reaktion.

### Udslæt

Udslæt forekom hyppigere hos behandlingserfarne patienter, der fik behandlingsregimer med raltegravir og darunavir, end hos patienter, der fik raltegravir uden darunavir eller darunavir uden raltegravir (se pkt. 4.8).

### Lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

### Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*In vitro*-studier indikerer, at raltegravir ikke er et substrat for CYP-enzymen, ikke hæmmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A, ikke hæmmer UDP-glucuronosyltransferaserne (UGT) 1A1 og 2B7, ikke inducerer CYP3A4 og ikke hæmmer P-glykoproteinmedieret transport. Baseret på disse data forventes raltegravir ikke at påvirke farmakokinetikken af lægemidler, der er substrater for disse enzymer eller P-glykoprotein.

Baseret på *in vitro*- og *in vivo*-studier elimineres raltegravir hovedsageligt ved metabolisme via UGT1A1-medieret glucuronidering.

Der er observeret betydelig inter- og intra-individuel variabilitet i raltegravirs farmakokinetik.

### Raltegravirs virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Raltegravir havde i interaktionsstudier ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af etravirin, maraviroc, tenofovirdisoproxilfumarat, hormonel kontrception, methadon, midazolam eller boceprevir.

I nogle studier medførte samtidig administration af raltegravir og darunavir et beskedent fald i darunavirs plasmakoncentration; mekanismen for denne virkning er ukendt. Raltegravirs virkning på darunavirs plasmakoncentration synes dog ikke at være klinisk relevant.

### Andre lægemidlers virkning på raltegravirs farmakokinetik

Forudsat at raltegravir er metaboliseret primært via UGT1A1, bør der udvises forsigtighed, når raltegravir administreres sammen med potente inducere af UGT1A1 (f.eks. rifampicin). Rifampicin reducerer plasmakoncentrationen af raltegravir; indvirkningen på raltegravirs virkning er ukendt. Hvis samtidig administration med rifampicin er uundgåelig, kan en dobbelt dosis raltegravir dog overvejes hos voksne. Der foreligger ingen data til vejledning for samtidig administration af raltegravir og rifampicin hos patienter under 18 år (se pkt. 4.4). Indvirkningen af andre stærke inducere af lægemiddelmetaboliserende enzymer, såsom phenytoin og phenobarbital, på UGT1A1 er ukendt.

Mindre potente inducere (f.eks. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoider, perikon, pioglitazon) kan anvendes sammen med den anbefalede dosis raltegravir.

Administration af raltegravir sammen med lægemidler, der er kendt som potente UGT1A1-hæmmere (f.eks. atazanavir), kan øge raltegravirs plasmakoncentrationer. Mindre potente UGT1A1-hæmmere (f.eks. indinavir, saquinavir) kan også øge raltegravirs plasmakoncentration, men i mindre grad end atazanavir. Desuden kan tenofovirdisoproxilfumarat øge raltegravirs plasmakoncentrationer, men mekanismen for denne effekt er ukendt (se tabel 1). En stor del af patienterne i de kliniske studier fik atazanavir og/eller tenofovirdisoproxilfumarat, og begge lægemidler medførte stigning i raltegravirs plasmakoncentrationer i de optimerede baggrundsregimer. Den sikkerhedsprofil, der blev observeret hos patienter, som fik atazanavir og/eller tenofovirdisoproxilfumarat, var sædvanligvis den samme som sikkerhedsprofilen hos patienter, der ikke fik disse lægemidler. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig.

Samtidig administration af raltegravir og antacida, der indeholder divalente metalkationer, kan reducere absorptionen af raltegravir på grund af kelation, hvilket medfører et fald i raltegravirs plasmakoncentration. Indtagelse af aluminium og/eller magnesiumholdige antacida inden for 6 timer af administration af raltegravir reducerede raltegravirs plasmakoncentration væsentligt. Administration af raltegravir sammen med aluminium- og/eller magnesiumholdige antacida frarådes derfor. Samtidig administration af raltegravir og et calciumcarbonatholdigt antacidum reducerede raltegravirs plasmakoncentration; denne interaktion anses dog ikke for klinisk relevant. Når raltegravir administreres sammen med calciumcarbonatholdige antacida, er dosisjustering derfor ikke påkrævet.

Samtidig administration af raltegravir og andre lægemidler, der øger pH i mavesækken (f.eks. omeprazol og famotidin), kan øge absorptionen af raltegravir og resultere i øget plasmakoncentration af raltegravir (se tabel 1). Sikkerhedsprofilen for subgruppen af patienter i fase III, som tog protonpumpehæmmere eller H<sub>2</sub>-antagonister, var den samme som hos dem, der ikke tog disse lægemidler mod for meget mavesyre. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig ved anvendelse sammen med protonpumpehæmmere eller H<sub>2</sub>-antagonist.

Alle interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**Tabel 1**  
**Farmakokinetiske interaktionsdata**

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion (mekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<b>ANTIRETROVIRALE LÆGEMIDLER</b>		
<i>Proteasehæmmere (PI)</i>		
<b>atazanavir /ritonavir</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↑41% raltegravir C <sub>12t</sub> ↑77% raltegravir C <sub>max</sub> ↑24%  (UGT1A1-hæmning)	Dosisjustering af raltegravir er ikke nødvendig.
<b>tipranavir /ritonavir</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓24% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓55% raltegravir C <sub>max</sub> ↓18%  (UGT1A1-induktion)	Dosisjustering af raltegravir er ikke nødvendig.
<i>Non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere (NNRTI'er)</i>		
<b>efavirenz</b> (raltegravir 400 mg enkeltdosis)	raltegravir AUC ↓36% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓21% raltegravir C <sub>max</sub> ↓36%  (UGT1A1-induktion)	Dosisjustering af raltegravir er ikke nødvendig.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion (mekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<i>Nukleoside/tide reverse transkriptasehæmmere</i>		
<b>etravirin</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓10% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓34% raltegravir C <sub>max</sub> ↓11%  (UGT1A1-induktion)  etravirin AUC ↑10% etravirin C <sub>12t</sub> ↑17% etravirin C <sub>max</sub> ↑4%	Dosisjustering af raltegravir eller etravirin er ikke nødvendig.
<b>tenofovirdisoproxilfumarat</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↑49% raltegravir C <sub>12t</sub> ↑3% raltegravir C <sub>max</sub> ↑64%  (interaktionsmekanisme ukendt)  tenofovir AUC ↓10% tenofovir C <sub>24t</sub> ↓13% tenofovir C <sub>max</sub> ↓23%	Dosisjustering af raltegravir eller tenofovirdisoproxilfumarat er ikke nødvendig.
<i>CCR5-hæmmere</i>		
<b>maraviroc</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓37% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓28% raltegravir C <sub>max</sub> ↓33%  (interaktionsmekanisme ukendt)  maraviroc AUC ↓14% maraviroc C <sub>12t</sub> ↓10% maraviroc C <sub>max</sub> ↓21%	Dosisjustering af raltegravir eller maraviroc er ikke nødvendig.
<b>LÆGEMIDLER MOD HCV</b>		
<i>NS3/4A-proteasehæmmere (PI)</i>		
<b>boceprevir</b> (raltegravir 400 mg enkeltdosis)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 25% raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 11%  (interaktionsmekanisme ukendt)	Dosisjustering af raltegravir eller boceprevir er ikke nødvendig.
<b>ANTIMIKROBIELLE LÆGEMIDLER</b>		
<i>Svampemidler</i>		
<b>rifampicin</b> (raltegravir 400 mg enkeltdosis)	raltegravir AUC ↓40% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓61% raltegravir C <sub>max</sub> ↓38%  (UGT1A1-induktion)	Rifampicin reducerer raltegravirs plasmakonzentration. Hvis samtidig administration med rifampicin er uundgåelig, kan en dobbelt dosis raltegravir overvejes. (se pkt. 4.4).

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion (mekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<b>SEDATIVA</b>		
<b>midazolam</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	midazolam AUC ↓8% midazolam C <sub>max</sub> ↑3%	Dosisjustering af raltegravir eller midazolam er ikke nødvendig.  Disse resultater indikerer, at raltegravir ikke inducerer eller hæmmer CYP3A4, og raltegravir forventes således ikke at påvirke farmakokinetikken af de lægemidler, som er CYP3A4-substrater.
<b>ANTACIDA INDEHOLDENDE METALKATIONER</b>		
<b>antacidum med aluminium- og magnesiumhydroxid</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C <sub>12 t</sub> ↓ 63 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 44 %  <u>2 timer før raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C <sub>12 t</sub> ↓ 56 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 51 %  <u>2 timer efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C <sub>12 t</sub> ↓ 57 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 24 %  <u>6 timer før raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C <sub>12 t</sub> ↓ 50 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  <u>6 timer efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C <sub>12 t</sub> ↓ 49 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  (kelation med metalkation)	Antacida med aluminium og magnesium nedsætter raltegravirs plasmakoncentration. Administration af raltegravir sammen med aluminium- og/eller magnesiumholdige antacida frarådes.
<b>antacidum med calciumcarbonat</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C <sub>12 t</sub> ↓ 32 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 52 %  (kelation med metalkation)	Dosisjustering af raltegravir er ikke nødvendig.
<b>ANDRE METALKATIONER</b>		
<b>jernsalte</b>	Forventet: Raltegravir AUC ↓  (kelation med metalkation)	Ved samtidig administration forventes jernsalte at nedsætte raltegravirs plasmakoncentration; hvis jernsalte tages med mindst to timer mellem administration af raltegravir og jernsalte, kan denne virkning begrænses.



Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion (mekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<b>H<sub>2</sub>-BLOKKERE OG PROTONPUMPEHÆMMERE</b>		
<b>omeprazol</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C <sub>12t</sub> ↑ 24% raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 51%  (øget opløselighed)	Dosisjustering af raltegravir er ikke nødvendig.
<b>famotidin</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C <sub>12t</sub> ↑ 6 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 60 %  (øget opløselighed)	Dosisjustering af raltegravir er ikke nødvendig.
<b>HORMONEL ANTIKONCEPTION</b>		
<b>Ethinylestradiol</b> <b>Norelgestromin</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	Ethinylestradiol AUC ↓ 2% Ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 6% Norelgestromin AUC ↑ 14% Norelgestromin C <sub>max</sub> ↑ 29%	Dosisjustering af raltegravir eller hormonelle antikonceptionsmidler (østrogen- og/eller progesteronbaserede) er ikke nødvendig.
<b>OPIOIDANALGETIKA</b>		
<b>methadon</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	methadon AUC ↔ methadon C <sub>max</sub> ↔	Dosisjustering af raltegravir eller methadon er ikke nødvendig.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Graviditet

Data fra anvendelse af raltegravir hos et stort antal gravide kvinder med eksponering for raltegravir 400 mg to gange dagligt i første trimester (mere end 1.000 prospektive graviditeter) indikerer ingen misdannende toksicitet. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Data fra anvendelse af raltegravir hos et begrænset antal gravide kvinder med eksponering for raltegravir 400 mg to gange dagligt i andet og/eller tredje trimester (mellem 300-1.000 prospektive graviditeter) indikerer ingen øget risiko for føtal/neonatal toksicitet.

Raltegravir 400 mg to gange dagligt kan anvendes under graviditet, hvis det er klinisk relevant.

##### *Antiretroviralt graviditetsregister*

Der er oprettet et antiretroviralt graviditetsregister med henblik på monitorering af maternelle/føtale resultater fra patienter, der uforvarende har fået raltegravir under graviditeten. Læger opfordres til at registrere patienterne i dette register.

Generelt ved beslutning om anvendelse af antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv-infektion hos gravide for dermed at reducere risikoen for vertikal overførsel af hiv til det nyfødte barn, bør data både fra dyreforsøg og klinisk erfaring hos gravide tages i betragtning for at kunne beskrive sikkerheden for fostret.

## Amning

Raltegravir/metaboliter udskilles i human mælk i så stor en mængde, at en påvirkning af ammede nyfødte/spædbørn er sandsynlig. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at raltegravir/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

## Fertilitet

Der er ikke set virkning på fertiliteten hos han- og hunrotter ved doser på op til 600 mg/kg/dag, hvilket resulterede i en eksponering, der var 3 gange højere end eksponeringen ved den anbefalede dosis til mennesker.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er blevet rapporteret om svimmelhed hos nogle patienter under behandling med regimer, der indeholdt raltegravir. Svimmelhed kan påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Opsummering af sikkerhedsprofilen

I randomiserede kliniske studier blev raltegravir 400 mg administreret to gange dagligt i kombination med faste regimer eller optimerede baggrundsbehandlingsregimer til behandlingsnaive (N=547) og behandlingserfarne (N=462) voksne i op til 96 uger. Yderligere 531 behandlingsnaive voksne havde fået raltegravir 1.200 mg en gang dagligt sammen med emtricitabin og tenofovirdisoproxilfumarat i op til 96 uger. Se pkt. 5.1.

De hyppigst rapporterede bivirkninger under behandling var hovedpine, kvalme og abdominalsmerter. De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger var immunreaktiveringssyndrom og udslæt. Hyppigheden for seponering af raltegravir på grund af bivirkninger var 5% eller mindre i kliniske studier.

Bivirkningen rbdomyolyse blev rapporteret med hyppigheden ikke almindelig i forbindelse med brug af raltegravir 400 mg to gange dagligt efter markedsføring.

#### Bivirkningstabel

De kliniske bivirkninger, som investigatorene anså for at være relateret til raltegravir (alene eller i kombination med anden ART), samt bivirkninger opstået i forbindelse med brug efter markedsføring, er nævnt nedenfor i henhold til systemorganklasse. Hyppighed er defineret som almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkninger</b> <b>Raltegravir (alene eller i kombination med anden ART)</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Genital herpes, folliculitis, gastroenteritis, herpes simplex, herpes virusinfektion, herpes zoster, influenza, byld i lymfeknude, molluscum contagiosum, nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektion

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hypighed</b>	<b>Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombination med anden ART)</b>
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke almindelig	Papillomer i huden
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Anæmi, jernmangelanæmi, smerter i lymfeknuder, lymfadenopati, neutropeni, trombocytopeni
Immunsystemet	Ikke almindelig	Immunreaktiveringssyndrom, lægemiddeloverfølsomhed, overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	Almindelig  Ikke almindelig	Nedsat appetit  Kakeksi, diabetes mellitus, dyslipidæmi, hyperkolesterolæmi, hyperglykæmi, hyperlipidæmi, hyperfagi, øget appetit, polydipsi, unormal fordeling af kropsfedt
Psykiske forstyrrelser	Almindelig  Ikke almindelig	Unormale drømme, insomni, mareridt, unormal adfærd, depression  Mentale forstyrrelser, selvmordsforsøg, angst, konfusion, forsænket stemningsleje, major depression, afbrudt søvnmønster, ændret stemningsleje, panikanfald, søvnforstyrrelser, suicidale tanker, suicidal adfærd (især hos patienter med psykisk sygdom i anamnesen)
Nervesystemet	Almindelig  Ikke almindelig	Svimmelhed, hovedpine, psykomotorisk hyperaktivitet  Amnesi, karpaltunnelsyndrom, kognitiv forstyrrelse, opmærksomhedsforstyrrelse, postural svimmelhed, dysgeusi, hypersomnia, hypæstesi, letargi, hukommelsessvækkelse, migræne, perifer neuropati, paræstesi, døsigthed, spændingshovedpine, tremor, dårlig søvnkvalitet
Øjne	Ikke almindelig	Synssvækkelse
Øre og labyrint	Almindelig  Ikke almindelig	Vertigo  Tinnitus
Hjerte	Ikke almindelig	Palpitationer, sinusbradykardi, ventrikulære ekstrasystoler
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig	Hedeture, hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig	Dysfoni, epistaxis, nasal kongestion,

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombination med anden ART)</b>
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Abdominal distention, abdominal smerte, diarré, flatulens, kvalme, opkastning, dyspepsi
	Ikke almindelig	Gastritis, abdominale gener, øvre abdominal smerte, abdominal ømhed, anorektale gener, obstipation, mundtørhed, epigastrisk ubehag, erosiv duodenit, eructatio, gastroøsofageal reflux, gingivitis, glossitis, odysofagi, akut pankreatitis, ulcus pepticum, rektalblødning
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Hepatitis, leversteatose, alkoholisk hepatitis, leversvigt
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt
	Ikke almindelig	Akne, alopeci, akneform dermatitis, tør hud, erytem, tab af fedt i ansigtet, hyperhidrose, lipoatrofi, erhvervet lipodystrofi, lipohypertrofi, nattesved, prurigo, pruritus, generaliseret pruritus, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, kløende udslæt, hudlæsioner, urticaria, xeroderma, Stevens-Johnsons syndrom, lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Artralgi, artrit, rygsmerter, lændesmerter, smerter i knogler, led og muskler, myalgi, nakkesmerter, osteopeni, smerter i ekstremiteterne, tendinitis, rabdomyolyse
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Nyresvigt, nefritis, nefrolitiasis, nykturi, nyrecyste, nedsat nyrefunktion, tubulo-interstitiel nefritis
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Erektile dysfunktion, gynækomasti, menopausesymptomer
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Asteni, træthed, pyreksi
	Ikke almindelig	Gener i brystet, kuldegysninger, ansigtsødem, øget fedtvæv, anspændthed, utilpashed, submandibulær hævelse, perifere ødemer, smerter
Undersøgelser	Almindelig	Øget ALAT, øget ASAT, atypiske lymfocytter, øget mængde af triglycerider i blodet, stigning i lipase, øget indhold af pancreasamylase i blodet
	Ikke almindelig	Reduceret absolut neutrofilværdi, forhøjet alkalisk fosfatase, fald i albumin, forhøjet blodamylase, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet kolesteroltal, stigning i serumkreatinin, stigning i blodsukker, stigning i karbamidkvælstof, forhøjet kreatinfosfokinase, stigning i fasteblodsukker, sukker i urinen, stigning i HDL, forhøjet international normaliseret ratio (INR), stigning i LDL, fald i antal blodplader, positiv test for røde blodlegemer i urinen, øget abdominalomfang, vægtøgning, fald i antal hvide blodlegemer.

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombination med anden ART)
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	Uforsætlig overdosering

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Cancer blev rapporteret hos behandlingserfarne og behandlingsnaive patienter, som startede i behandling med raltegravir sammen med andre antiretrovirale lægemidler. Type og hyppighed af de specifikke cancerformer svarede til dem, som kan forventes i en yderst immundeficient population. Risikoen for udvikling af cancer i disse studier var den samme i de grupper, som fik raltegravir og i de grupper, der fik sammenligningspræparater.

Der blev observeret abnorme laboratorieværdier for kreatinkinase, grad 2-4, hos patienter, der blev behandlet med raltegravir. Der er rapporteret om myopati og rabdomyolyse. Raltegravir bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft myopati eller rabdomyolyse eller er prædisponerede for det, inklusive andre lægemidler, der er associeret med disse tilstande (se pkt. 4.4).

Der har været rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos især patienter med generelt kendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

For hver af følgende kliniske bivirkninger var der mindst en alvorlig hændelse: genital herpes, anæmi, immunreaktiveringssyndrom, depression, mentale forstyrrelser, selvmordsforsøg, gastritis, hepatitis, nedsat nyrefunktion, accidentel overdosering.

I kliniske studier med behandlingserfarne patienter sås udslæt oftere, uanset kausalitet, ved behandlingsregimer med raltegravir og darunavir end ved de regimer, der indeholdt raltegravir uden darunavir eller darunavir uden raltegravir. Udslæt, som investigator anså for at være lægemiddelrelateret, forekom med samme frekvens. Frekvensen af udslæt (af alle årsager), justeret i forhold til eksponering, var henholdsvis 10,9; 4,2 og 3,8 pr. 100 patientår; og for lægemiddelrelateret udslæt var den henholdsvis 2,4; 1,1 og 2,3 pr. 100 patientår. Sværhedsgraden af udslæt set i kliniske studier var let til moderat og medførte ikke seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

#### *Patienter koinficeret med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus*

I kliniske studier var der 79 patienter koinficeret med hepatitis B, 84 koinficeret med hepatitis C og 8 patienter koinficeret med hepatitis B og C, som blev behandlet med raltegravir i kombination med andre lægemidler til hiv-1. Generelt var sikkerhedsprofilen for raltegravir hos patienter med hepatitis B- og/eller hepatitis C-viruskoinfektion den samme som hos patienter uden hepatitis B og/eller hepatitis C viruskoinfektion, selvom hyppigheden af uregelmæssigheder vedrørende ASAT og ALAT var noget højere i undergruppen, der var koinficeret med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus.

Abnorme laboratorieværdier af grad 2 eller højere hos behandlingserfarne patienter, som viser en forværring af ASAT, ALAT eller totalbilirubin i forhold til *baseline*, forekom ved uge 96 hos henholdsvis 29%, 34% og 13% af de koinficerede patienter, der fik raltegravir, sammenlignet med henholdsvis 11%, 10% og 9% af alle andre patienter, der blev behandlet med raltegravir. Abnorme laboratorieværdier af grad 2 eller højere hos behandlingsnaive patienter, som viser en forværring af ASAT, ALAT eller totalbilirubin i forhold til *baseline*, forekom ved uge 240 hos henholdsvis 22%, 44% og 17% af de koinficerede patienter, der fik raltegravir, sammenlignet med henholdsvis 13%, 13% og 5% af alle andre patienter, der blev behandlet med raltegravir.

## Pædiatrisk population

### *Børn og unge i alderen 2 til 18 år*

Raltegravir er blevet undersøgt hos 126 antiretrovirale behandlingserfarne hiv-1-inficerede børn og unge i alderen 2 til 18 år i kombination med andre antiretrovirale lægemidler i IMPAACT P1066 (se pkt. 5.1 og 5.2). Af de 126 patienter fik 96 den anbefalede dosis raltegravir.

Hos disse 96 børn og unge var bivirkningernes frekvens, type og sværhedsgrad til og med uge 48 de samme som set hos voksne patienter.

En patient fik lægemiddelrelaterede kliniske bivirkninger i form af psykomotorisk hyperaktivitet, abnorm adfærd samt insomni af grad 3; en patient fik alvorligt lægemiddelrelateret allergisk udslæt af grad 2.

En patient oplevede lægemiddelrelaterede abnorme laboratorieværdier, ASAT grad 4 og ALAT grad 3, som blev anset for alvorligt.

### *Spædbørn og småbørn i alderen 4 uger til under 2 år*

Raltegravir er også blevet undersøgt hos 26 hiv-1-inficerede spædbørn og småbørn i alderen 4 uger til under 2 år i kombination med andre antiretrovirale midler i IMPAACT P1066 (se pkt. 5.1 og 5.2).

Hos disse 26 spædbørn og småbørn var bivirkningernes frekvens, type og sværhedsgrad til og med uge 48 de samme som set hos voksne patienter.

En patient fik alvorligt lægemiddelrelateret allergisk udslæt af grad 3, som medførte seponering af behandlingen.

### *Hiv-1-eksponerede nyfødte*

I IMPAACT P1110 (se pkt. 5.2) havde egnede spædbørn en gestationsalder på mindst 37 uger og vejede mindst 2 kg. 16 nyfødte fik 2 doser ISENTRESS i løbet af de 2 første leveuger, og 26 nyfødte fik 6 ugers daglig dosering. Alle blev fulgt i 24 uger. Der var ingen lægemiddelrelaterede kliniske bivirkninger og tre lægemiddelrelaterede bivirkninger fundet i laboratorieundersøgelser (et tilfælde af forbigående grad 4 neutropeni hos en forsøgsperson, der havde fået zidovudin som forebyggende behandling til at forhindre overførsel af hiv-smitte fra mor til barn (PMTCT), og to tilfælde af forhøjet bilirubin (en af hver, grad 1 og grad 2), som blev anset for at være ikke alvorlige og som ikke påkrævede specifik behandling).

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidler. Sundhedspersoner anmodes om at indberette formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der findes ingen specifik information om behandling af overdosering i forbindelse med raltegravir.

I tilfælde af overdosering er det hensigtsmæssigt at anvende understøttende standardiserede foranstaltninger, f.eks. fjerne uabsorberet lægemiddel fra mave-tarmkanalen, foretage klinisk monitorering (inklusive elektrokardiogram) og igangsætte understøttende behandling, hvis dette er nødvendigt. Det bør tages med i overvejelserne, at raltegravir til klinisk anvendelse er præsenteret som kaliumsalt. Det vides ikke, i hvilken grad raltegravir er dialyserbart.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antivirale lægemidler til systemisk anvendelse, integrasehæmmere, ATC-kode: J05AJ01

#### Virkningsmekanisme

Raltegravir er en hiv-integrasehæmmer af genomoverførsel, som virker mod humant immundefektvirus (hiv-1). Raltegravir hæmmer den katalytiske aktivitet af integrase, som er et hiv-kodet enzym, der er nødvendig for viral replikation. Hæmning af integrase hindrer den kovalente insertion, eller integration, af hiv-genomet i værtscellegenomet. Hiv-genomer, som ikke integrerer, kan ikke lede produktionen af nye infektiøse viruspartikler, så integrationshæmning hindrer udbredelse af virusinfektionen.

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Raltegravir i koncentrationer på  $31 \pm 20$  nM resulterede i 95% hæmning ( $IC_{95}$ ) af hiv-1 replikation (i forhold til en ubehandlet virusinficeret kultur) i humane T-lymfoide cellekulturer inficeret med cellelinje-adapteret hiv-1 variant H9IIIB. Desuden hæmmede raltegravir den virale replikation i kulturer af mitogenaktiverede mononukleære celler fra humant perifert blod inficeret med forskellige, primære kliniske isolater af hiv-1, inklusive isolater fra 5 non-B subtyper, og isolater, som var resistente over for reverse transkriptasehæmmere og proteasehæmmere. I en infektionstest i enkeltserie hæmmede raltegravir infektion af 23 hiv-isolater, der repræsenterede 5 non-B-subtyper og 5 cirkulerende rekombinante former med  $IC_{50}$ -værdier fra 5 til 12 nM.

#### Resistens

De fleste af de isolerede vira fra patienter, som ikke havde effekt af raltegravir, havde høj resistens over for raltegravir, hvilket var et resultat af forekomsten af to eller flere mutationer i hiv-integrase. De fleste havde en signaturmutation ved aminosyre 155 (N155 ændrede sig til H), aminosyre 148 (Q148 ændrede sig til H, K eller R) eller aminosyre 143 (Y143 ændrede sig til H, C eller R) sammen med en eller flere andre integrasemutationer (f.eks. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Signaturmutationerne reducerer den virale modtagelighed over for raltegravir og tilføjelse af andre mutationer medfører en yderligere reduktion af raltegravirs modtagelighed. Faktorer, som reducerede sandsynligheden for udvikling af resistens, omfattede et lavt viralt load ved *baseline* samt brug af andre aktive antiretrovirale lægemidler. Mutationer, der fører til resistens over for raltegravir, fører generelt også til resistens over for hiv-integrase genomoverførselshæmmeren elvitegravir. Mutationer ved aminosyre 143 fører til større resistens over for raltegravir end elvitegravir, og E92Q-mutationer fører til større resistens over for elvitegravir end raltegravir. Vira, der skjuler en mutation ved aminosyre 148 sammen med en eller flere andre raltegravir resistensmutationer, kan også medføre klinisk signifikant resistens over for dolutegravir.

#### Klinisk erfaring

Evidens for klinisk effekt af raltegravir blev baseret på analyserne af 96-ugers data fra to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier (BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2, Protokol 018 og 019) hos antiretrovirale behandlingserfarne hiv-1 inficerede voksne patienter samt analysen fra 240-ugers data fra et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret studie (STARTMRK, Protokol 021) hos antiretrovirale behandlingsnaive hiv-1 inficerede voksne patienter.

## Virkning

### *Behandlingerfarne voksne patienter*

BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2 (randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudier) vurderede sikkerheden og den antiretrovirale aktivitet af raltegravir 400 mg to gange dagligt *versus* placebo i en kombination med OBT hos hiv-inficerede patienter, i alderen 16 år og ældre, der har dokumenteret resistens over for mindst ét lægemiddel i hver af de 3 klasser (NRTIere, NNRTIere, PIere) af antiretroviral terapi. Før randomisering blev OBT valgt af investigator på baggrund af patientens behandlingsanamnese, samt testning af genotypisk og fænotypisk virusresistens ved *baseline*.

Patientdemografi (køn, alder og race) og karakteristika ved *baseline* var sammenlignelige for de grupper, der fik raltegravir 400 mg to gange dagligt, og placebo grupperne. Patienterne havde tidligere været eksponeret for gennemsnitligt 12 antiretrovirale lægemidler i gennemsnitligt 10 år. Der blev anvendt gennemsnitligt 4 ARTer i OBT.

### *Resultater af uge 48- og 96-analyser*

Holdbare resultater (uge 48 og uge 96) for patienter, der fik den anbefalede dosis raltegravir 400 mg to gange dagligt, fra de poolede studier BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2, fremgår af tabel 2.

**Tabel 2**  
**Effektresultater ved uge 48 og 96**

BENCHMRK 1 og 2 - Poolet	48 uger		96 uger	
	Raltegravir 400 mg to gange dagligt + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg to gange dagligt + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
<b>Procent hiv-RNA &lt; 400 kopier/ml (95% CI)</b>				
Alle patienter <sup>†</sup>	72 (68; 76)	37 (31; 44)	62 (57; 66)	28 (23; 34)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	62 (53; 69)	17 (9; 27)	53 (45; 61)	15 (8; 25)
≤ 100.000 kopier/ml	82 (77; 86)	49 (41; 58)	74 (69; 79)	39 (31; 47)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm <sup>3</sup>	61 (53; 69)	21 (13; 32)	51 (42; 60)	14 (7; 24)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	80 (73; 85)	44 (33; 55)	70 (62; 77)	36 (25; 48)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	83 (76; 89)	51 (39; 63)	78 (70; 85)	42 (30; 55)
Sensitivitets-score (GSS) <sup>§</sup>				
0	52 (42; 61)	8 (3; 17)	46 (36; 56)	5 (1; 13)
1	81 (75; 87)	40 (30; 51)	76 (69; 83)	31 (22; 42)
2 og højere	84 (77; 89)	65 (52; 76)	71 (63; 78)	56 (43; 69)
<b>Procent hiv-RNA &lt; 50 kopier/ml (95% CI)</b>				
Alle patienter <sup>†</sup>	62 (57; 67)	33 (27; 39)	57 (52; 62)	26 (21; 32)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	48 (40; 56)	16 (8; 26)	47 (39; 55)	13 (7; 23)
≤ 100.000 kopier/ml	73 (68; 78)	43 (35; 52)	70 (64; 75)	36 (28; 45)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm <sup>3</sup>	50 (41; 58)	20 (12; 31)	50 (41; 58)	13 (6; 22)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	67 (59; 74)	39 (28; 50)	65 (57; 72)	32 (22; 44)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	76 (68; 83)	44 (32; 56)	71 (62; 78)	41 (29; 53)
Sensitivitets-score (GSS) <sup>§</sup>				
0	45 (35; 54)	3 (0; 11)	41 (32; 51)	5 (1; 13)
1	67 (59; 74)	37 (27; 48)	72 (64; 79)	28 (19; 39)
2 og højere	75 (68; 82)	59 (46; 71)	65 (56; 72)	53 (40; 66)
<b>Gennemsnitlig ændring i CD4-celletal (95% CI), celler/mm<sup>3</sup></b>				
Alle patienter <sup>†</sup>	109 (98; 121)	45 (32; 57)	123 (110; 137)	49 (35; 63)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				



BENCHMRK 1 og 2 - Poolet	48 uger		96 uger	
	Raltegravir 400 mg to gange dagligt + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg to gange dagligt + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
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-celletal ≤ 50 celler/mm <sup>3</sup>	121 (100; 142)	33 (18; 48)	130 (104; 156)	42 (17; 67)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	104 (88; 119)	47 (28; 66)	123 (103; 144)	56 (34; 79)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	104 (80; 129)	54 (24; 84)	117 (90; 143)	48 (23; 73)
Sensitivitets-score (GSS) <sup>§</sup>				
0	81 (55; 106)	11 (4; 26)	97 (70; 124)	15 (-0; 31)
1	113 (96; 130)	44 (24; 63)	132 (111; 154)	45 (24; 66)
2 og højere	125 (105; 144)	76 (48; 103)	134 (108; 159)	90 (57; 123)

<sup>†</sup> Non-completer er lig med failure: Patienter, som stoppede før tid, beregnes derefter som failure. Antal patienter (%) med respons samt 95% konfidensintervaller (CI) er opgivet.

<sup>‡</sup> Ved den prognostiske analyse blev virologisk svigt analyseret som "carry forward" for procent med henholdsvis < 400 og ≤ 50 kopier/ml. Til opgørelsen af gennemsnitlige CD4-ændringer blev *baseline*-carry-forward anvendt ved analyse af virologisk svigt.

<sup>§</sup> Den genotypiske sensitivitetsscore (GSS) defineredes som det totale antal orale antiretrovirale behandlinger i OBT, for hvilke en patients virale isolat viste genotypisk sensitivitet på baggrund af genotypisk resistenstest. Anvendelse af enfuvirtid i OBT til enfuvirtid-naive patienter blev beregnet som et aktivt lægemiddel i OBT. På samme måde blev anvendelse af darunavir i OBT til darunavir-naive patienter beregnet som et aktivt lægemiddel i OBT.

Raltegravir opnåede virologisk respons (med Non-Completer = Failure-analysen) for hiv-RNA < 50 kopier/ml hos 61,7% af patienterne ved uge 16, hos 62,1% ved uge 48 og hos 57,0% ved uge 96. Nogle patienter oplevede viral rebound mellem uge 16 og uge 96. Faktorer, der er forbundet med failure, omfatter høj viral belastning ved *baseline* og OBT, som ikke omfattede mindst ét potent aktivt middel.

#### Skift til raltegravir

SWITCHMRK 1- og 2-studierne (Protokol 032 og 033) vurderede hiv-1-inficerede patienter, der fik suppressiv (screening hiv-RNA < 50 kopier/ml; stabilt regime > 3 måneder) behandling med lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 tabletter to gange dagligt plus mindst 2 nukleoside reverse transkriptasehæmmere og randomiserede dem 1:1 til at fortsætte med lopinavir (+) ritonavir 2 tabletter to gange dagligt (n = henholdsvis 174 og 178) eller erstatte lopinavir (+) ritonavir med raltegravir 400 mg to gange dagligt (n = henholdsvis 174 og 176). Patienter med virologisk svigt i anamnesen blev ikke ekskluderet, og antallet af tidligere antiretrovirale behandlinger var ikke begrænset.

Disse studier blev afsluttet efter analysen af primær effekt i uge 24, fordi de ikke kunne påvise non-inferioritet for raltegravir i forhold til lopinavir (+) ritonavir. I begge studier i uge 24 blev hæmning af hiv-RNA til under 50 kopier/ml opretholdt hos 84,4% af raltegravirgruppen *versus* 90,6% af lopinavir (+) ritonavir-gruppen (non-completers = failure). Se pkt. 4.4 om nødvendigheden af at administrere raltegravir sammen med to andre aktive lægemidler.

#### Behandlingsnaive voksne patienter

STARTMRK (randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret multicenterstudie) vurderede sikkerhed og antiretroviral aktivitet af raltegravir 400 mg to gange dagligt *versus* efavirenz 600 mg ved sengetid i en kombination med emtricitabin (+) tenofovirdisoproxilfumarat hos behandlingsnaive hiv-inficerede patienter med hiv-RNA > 5.000 kopier/ml. Randomisering blev stratificeret ved screening af hiv-RNA-koncentrationen (≤ 50.000 kopier/ml og 50.000 kopier/ml) og ved hepatitis B- eller C-status (positiv eller negativ).

Patientdemografi (køn, alder og race) og karakteristika ved *baseline* var sammenlignelige for den gruppe, der fik raltegravir 400 mg to gange dagligt og gruppen, der fik efavirenz 600 mg ved sengetid.

#### Resultater af uge 48- og 240-analyserne

Med hensyn til det primære endepunkt var andelen af patienter, der opnåede hiv-RNA < 50 kopier/ml i uge 48, 241/280 (86,1%) i gruppen, der fik raltegravir, og 230/281 (81,9%) i gruppen, der fik

efavirenz. Behandlingsdifferencen (raltegravir – efavirenz) var 4,2% med associeret 95% konfidensinterval (-1,9; 10,3), hvilket fastslog, at raltegravir er non-inferior til efavirenz (p-værdi for non-inferioritet < 0,001). Ved uge 240 var behandlingsdifferencen (raltegravir – efavirenz) 9,5% med associeret 95% konfidensinterval (1,7; 17,3). Resultaterne fra STARTMRK ved uge 48 og uge 240 for patienter på den anbefalede dosis raltegravir på 400 mg to gange dagligt ses i tabel 3.

**Tabel 3**  
**Effektresultater ved uge 48 og 240**

STARTMRK-studiet	48 uger		240 uger	
	Raltegravir 400 mg to gange dagligt (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)	Raltegravir 400 mg to gange dagligt (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)
<b>Procent hiv-RNA &lt; 50 kopier/ml (95% CI)</b>				
Alle patienter <sup>†</sup>	86 (81; 90)	82 (77; 86)	71 (65; 76)	61 (55; 67)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	91 (85; 95)	89 (83; 94)	70 (62; 77)	65 (56; 72)
≤ 100.000 kopier/ml	93 (86; 97)	89 (82; 94)	72 (64; 80)	58 (49; 66)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm <sup>3</sup>	84 (64; 95)	86 (67; 96)	58 (37; 77)	77 (58; 90)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	89 (81; 95)	86 (77; 92)	67 (57; 76)	60 (50; 69)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	94 (89; 98)	92 (87; 96)	76 (68; 82)	60 (51; 68)
Virusundertype Clade B	90 (85; 94)	89 (83; 93)	71 (65; 77)	59 (52; 65)
Non-Clade B	96 (87; 100)	91 (78; 97)	68 (54; 79)	70 (54; 82)
<b>Gennemsnitlig ændring af CD4-tal (95% CI), celler/mm<sup>3</sup></b>				
Alle patienter <sup>‡</sup>	189 (174; 204)	163 (148; 178)	374 (345; 403)	312 (284; 339)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	196 (174; 219)	192 (169; 214)	392 (350; 435)	329 (293; 364)
≤ 100.000 kopier/ml	180 (160; 200)	134 (115; 153)	350 (312; 388)	294 (251; 337)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm <sup>3</sup>	170 (122; 218)	152 (123; 180)	304 (209; 399)	314 (242; 386)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	193 (169; 217)	175 (151; 198)	413 (360; 465)	306 (264; 348)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	190 (168; 212)	157 (134; 181)	358 (321; 395)	316 (272; 359)
Virusundertype Clade B	187 (170; 204)	164 (147; 181)	380 (346; 414)	303 (272; 333)
Non-Clade B	189 (153; 225)	156 (121; 190)	332 (275; 388)	329 (260; 398)

<sup>†</sup> Non-completer er lig med failure: Patienter, som stoppede før tid, beregnes derefter som failure. Antal patienter (%) med respons samt 95% konfidensinterval (CI) er opgivet.

<sup>‡</sup> Ved den prognostiske analyse blev virologisk svigt analyseret som "carry forward" for procent med henholdsvis < 50 og 400 kopier/ml. Til opgørelsen af gennemsnitlige CD4-ændringer blev *baseline*-carry-forward anvendt ved analyse af virologisk svigt.

Noter: Analysen er baseret på alle tilgængelige data.  
Raltegravir og efavirenz blev administreret sammen med emtricitabin (+) tenofoviridisoproxilfumarat.

### Pædiatrisk population

#### Børn og unge i alderen 2 til 18 år

IMPAACT P1066 er et fase-I/II åbent, multicenterstudie til evaluering af raltegravirs farmakokinetiske profil, sikkerhed, tolerabilitet samt effektivitet hos hiv-inficerede børn. I dette studie deltog 126 behandlingserfarne børn og unge i alderen 2 til 18 år. Patienterne blev stratificeret i forhold til alder, idet de unge blev inkluderet først og derefter de yngre børn. Patienterne fik enten 400 mg tabletten (de 6 til 18-årige) eller tyggetabletten (de 2 til under 12-årige). Raltegravir blev administreret med optimeret baggrundsregime.

Den initiale *dose finding*-fase omfattede intensiv farmakokinetisk evaluering. Valg af dosis var baseret på opnåelse af samme raltegravireksponering i plasma og dalkoncentration som set hos voksne samt acceptabel sikkerhed på kort sigt. Efter valg af dosis blev flere patienter inkluderet mhp. evaluering af sikkerhed på langt sigt, tolerabilitet samt effektivitet. Af de 126 patienter fik 96 den anbefalede dosis raltegravir (se pkt. 4.2).

**Tabel 4**  
**Karakteristika ved *baseline* og effektresultater ved uge 24 og 48 fra IMPAACT P1066**  
**(i alderen 2 til 18 år)**

Parameter	Slutdosis population	
	N=96	
<b>Demografi</b>		
Alder (år), median [interval]	13 [2-18]	
Køn: mand	49%	
<b>Race</b>		
Hvid	34%	
Sort	59%	
<b>Karakteristika ved <i>baseline</i></b>		
Plasma hiv-1 RNA ( $\log_{10}$ kopier/ml), middelværdi [interval]	4,3 [2,7-6]	
CD4-celletal (celler/mm <sup>3</sup> ), median [interval]	481 [0-2361]	
CD4-procent, median [interval]	23,3% [0-44]	
Hiv-1 RNA >100.000 kopier/ml	8%	
CDC hiv-kategori B eller C	59%	
<b>Tidligere antiretroviral behandling iht. klasse</b>		
NNRTI	78%	
PI	83%	
<b>Respons</b>	<b>Uge 24</b>	<b>Uge 48</b>
Opnået $\geq 1 \log_{10}$ hiv-RNA fald ift. <i>baseline</i> eller <400 kopier/ml	72%	79%
Opnået hiv-RNA <50 kopier/ml	54%	57%
Gennemsnitligt CD4-celletal (%) stigning ift. <i>baseline</i>	119 celler/mm <sup>3</sup> (3,8%)	156 celler/mm <sup>3</sup> (4,6%)

*Spædbørn og småbørn i alderen 4 uger til under 2 år*

I IMPAACT P1066 deltog også hiv-inficerede spædbørn og småbørn i alderen 4 uger til under 2 år, som tidligere havde fået antiretroviral terapi enten som forebyggende behandling til at forhindre overførsel af hiv-smitte fra mor til barn (PMTCT) og/eller som antiretroviral kombinationsterapi til behandling af hiv-infektion. Raltegravir blev administreret som granulat til oral suspension uden hensyntagen til mad i kombination med et optimeret baggrundsregime, som inkluderede lopinavir og ritonavir hos to tredjedele af patienterne.

Tabel 5

Karakteristika ved *baseline* og effektresultater ved uge 24 og 48 fra IMPAACT P1066 (i alderen 4 år til under 2 år)

Parameter	N=26	
<b>Demografi</b>		
Alder (år), median [interval]	28 [4 -100]	
Køn: mand	65%	
Race		
Hvid	8%	
Sort	85%	
<b>Karakteristika ved <i>baseline</i></b>		
Plasma hiv-1 RNA (log <sub>10</sub> kopier/ml), middelværdi [interval]	5,7 [3,1-7]	
CD4-celletal (celler/mm <sup>3</sup> ), median [interval]	1.400 [131-3.648]	
CD4-procent, median [interval]	18,6% [3,3–39,3]	
Hiv-1 RNA >100.000 kopier/ml	69%	
CDC hiv-kategori B eller C	23%	
<b>Tidligere antiretroviral behandling iht. klasse</b>		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
<b>Respons</b>	<b>Uge 24</b>	<b>Uge 48</b>
Opnået ≥1 log <sub>10</sub> hiv-RNA fald ift. <i>baseline</i> eller <400 kopier/ml	91%	85%
Opnået hiv-RNA <50 kopier/ml	43%	53%
Gennemsnitligt CD4-celletal (%) stigning ift. <i>baseline</i>	500 celler/mm <sup>3</sup> (7,5%)	492 celler/mm <sup>3</sup> (7,8%)
<b>Virologisk svigt</b>	<b>Uge 24</b>	<b>Uge 48</b>
Patienter med manglende respons	0	0
Patienter med rebound	0	4
Antal patienter med tilgængelig genotype*	0	2

\*En patient havde en mutation ved position 155.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Som vist hos raske, frivillige forsøgspersoner, der fik en enkelt oral dosis raltegravir under faste, absorberes raltegravir hurtigt med  $t_{max}$  på cirka 3 timer efter dosering. I dosisintervallet 100 mg-1.600 mg øgede raltegravir AUC og  $C_{max}$  proportionalt med dosis. I dosisintervallet 100 mg-800 mg øgede raltegravir  $C_{12t}$  proportionalt med dosis, men dosisproportionaliteten var lidt mindre end for dosisintervallet 100 mg-1.600 mg. Dosisproportionalitet er ikke klarlagt hos patienter.

Med dosering to gange dagligt opnåedes farmakokinetisk *steady state* hurtigt, cirka inden for de første 2 dage af doseringen. Der er kun beskeden eller ingen akkumulering i AUC og  $C_{max}$  samt kun tegn på let akkumulering i  $C_{12t}$ . Raltegravirs absolutte biotilgængelighed er ikke fastslået.

Raltegravir kan administreres med eller uden mad. Raltegravir blev administreret uden hensyntagen til mad i de centrale sikkerheds- og effektstudier hos hiv-inficerede patienter. Administration af raltegravir i multiple doser efter et måltid med moderat fedtindhold påvirkede ikke raltegravirs AUC i klinisk relevant grad med en forhøjelse på 13% i forhold til faste. Raltegravirs  $C_{12t}$  var 66% højere, og  $C_{max}$  var 5% højere efter et måltid med moderat fedtindhold i forhold til faste. Administration af raltegravir efter et måltid med højt fedtindhold øgede AUC og  $C_{max}$  ca. 2 gange og øgede  $C_{12t}$  4,1 gange. Administration af raltegravir efter et fedtfattigt måltid reducerede AUC og  $C_{max}$  med henholdsvis 46% og 52%;  $C_{12t}$  var kun ubetydeligt ændret. Mad synes at øge den farmakokinetiske variabilitet i forhold til faste.

Totalt blev der observeret betydelig variabilitet i raltegravirs farmakokinetik. For det observerede  $C_{12t}$  i BENCHMRK 1 og 2 var variationskoefficienten (CV) for den inter-individuelle variabilitet = 212% og CV for den intra-individuelle variabilitet = 122%. Årsager til variabiliteten kan omfatte forskelle i samtidig administration af mad og medicin.

### Fordeling

Raltegravir er bundet ca. 83% bundet til det humane plasmaprotein i koncentrationsområdet 2-10  $\mu\text{M}$ . Raltegravir passerede uden besvær placenta hos rotter, men penetrerede ikke blod-hjernebarrieren i væsentlig grad.

I to studier med hiv-1-inficerede patienter, som fik raltegravir 400 mg to gange dagligt, blev raltegravir hurtigt påvist i cerebrospinalvæsken. I det ene studie ( $n = 18$ ) var den gennemsnitlige koncentration i cerebrospinalvæsken 5,8% (interval: 1 til 53,5%) af den tilsvarende plasmakoncentration. I det andet studie ( $n = 16$ ) var den gennemsnitlige koncentration i cerebrospinalvæsken 3% (interval: 1 til 61%) af den tilsvarende plasmakoncentration. Disse gennemsnitlige mængdeforhold er ca. 3-6 gange lavere end den frie fraktion af raltegravir i plasma.

### Biotransformation og udskillelse

Den tilsyneladende terminale halveringstid for raltegravir er ca. 9 timer med en kortere  $\alpha$ -fase halveringstid (~1 time), der udgør det meste af AUC. Efter administration af en oral dosis radiomærket raltegravir udskiltes henholdsvis cirka 51% og 32% af dosen i fæces og urin. I fæces var kun raltegravir til stede, hvoraf størstedelen sandsynligvis stammer fra hydrolyse af raltegravir-glucuronid udskilt i galden, som det sås i de prækliniske arter. To komponenter, nemlig raltegravir og raltegravir-glucuronid, blev påvist i urinen og udgjorde henholdsvis cirka 9% og 23% af dosis. Den største cirkulerende enhed var raltegravir, som repræsenterede cirka 70% af den samlede radioaktivitet. Den resterende radioaktivitet i plasma udgjordes af raltegravir-glucuronid. Studier med anvendelse af isoformselektive kemiske hæmmere og UDP-glucuronosyltransferaser (UGT) udtrykt via cDNA viser, at UGT1A1 er det enzym, der hovedsageligt er ansvarligt for dannelsen af raltegravir-glucuronid. Data indikerer således, at raltegravirs væsentligste clearance-mekanisme hos mennesker er UGT1A1-medieret glucuronidering.

#### *UGT1A1-polymorfisme*

I en sammenligning af 30 forsøgspersoner med \*28/\*28 genotype med 27 forsøgspersoner med vildtype genotype var den geometriske middelværdi (90% CI) af AUC 1,41 (0,96; 2,09) og den geometriske middelværdi af  $C_{12t}$  var 1,91 (1,43; 2,55). Dosisjustering anses ikke for at være nødvendig hos patienter med nedsat UGT1A1-aktivitet pga. genetisk polymorfisme.

### Særlige populationer

#### *Pædiatrisk population*

Baseret på et sammenlignende formuleringsstudie hos raske voksne frivillige har tyggetabletten og granulatet til oral suspension en højere oral biotilgængelighed sammenlignet med 400 mg tabletten. I dette studie førte administration af tyggetabletten sammen med et måltid med højt fedtindhold til et gennemsnitligt fald på 6% i AUC, 62% fald i  $C_{\text{max}}$  og 188% stigning i  $C_{12t}$  sammenlignet med administration under faste. Administration af tyggetabletten sammen med et måltid med højt fedtindhold påvirker ikke raltegravirs farmakokinetik i klinisk betydningsfuld grad, og tyggetabletten kan administreres uden hensyn til mad. Madens indvirkning på granulatet til oral suspension er ikke undersøgt.

Tabel 6 viser de farmakokinetiske parametre for 400 mg tabletten, tyggetabletten og granulatet til oral suspension ud fra kropsvægt.

**Tabel 6****Raltegravirs farmakokinetiske parametre IMPAACT P1066 efter administration af doser i pkt. 4.2 (eksklusive nyfødte)**

Kropsvægt	Formulering	Dosis	N*	Geometrisk middelværdi (%CV†) AUC <sub>0-12t</sub> (µM•t)	Geometrisk middelværdi (%CV†) C <sub>12t</sub> (nM)
≥25 kg	Filmovertrukken tablet	400 mg to gange dagligt	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Tyggetablet	Vægtbaseret dose- ring, se doseringstabellerne for tyggetabletten	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 til under 25 kg	Tyggetablet	Vægtbaseret dose- ring, se doseringstabellerne for tyggetabletten	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 til under 20 kg	Oral suspension	Vægtbaseret dose- ring, se doseringstabellen for granulat til oral suspension	19	24,5 (43%)	113 (69%)

\* Antal patienter med intensive farmakokinetiske resultater ved den anbefalede slutdosis.  
† Geometrisk variationskoefficient.

#### *Ældre*

Alder havde ingen klinisk relevant effekt på raltegravirs farmakokinetik hos raske forsøgspersoner og patienter med hiv-1-infektion i den aldersgruppe, som blev undersøgt (19 til 84 år, med kun nogle få personer over 65 år).

#### *Køn, race og BMI*

Der var ingen klinisk betydningsfulde farmakokinetiske forskelle på grund af køn, race eller BMI (Body Mass Index) hos voksne.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Renal clearance af uomdannet lægemiddel er en ubetydelig eliminationsvej. Hos voksne var der ingen klinisk betydningsfulde farmakokinetiske forskelle mellem patienter med svært nedsat nyrefunktion og raske personer (se pkt. 4.2). Da det ikke vides, i hvor høj grad raltegravir er dialyserbart, bør dosering undgås før en dialysesession.

#### *Nedsat leverfunktion*

Raltegravir elimineres primært ved glucuronidering i leveren. Hos voksne var der ingen klinisk betydningsfulde farmakokinetiske forskelle mellem patienter med moderat leverinsufficiens og raske personer. Effekten af svær leverinsufficiens på raltegravirs farmakokinetik er ikke undersøgt (se pkt. 4.2 og 4.4).

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er udført non-kliniske toksikologistudier, inklusive konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, udviklingstoksicitet og juvenil toksicitet med raltegravir hos mus, rotter, hunde og kaniner. Virkninger med eksponeringsniveauer, der ligger tilstrækkeligt over de kliniske eksponeringsniveauer, tyder ikke på speciel risiko for mennesker.

## Mutagenicitet

Der blev ikke observeret tegn på mutagenicitet eller genotoksicitet i *in vitro*-mikrobielle mutagentest (Ames' test), *in vitro*-alkaliske elueringsbestemmelser for DNA-beskadigelse og *in vitro*- og *in vivo*-kromosomafvigelsesstudier.

## Karcinogenicitet

Et karcinogenicitetsstudie med raltegravir i mus viste ikke karcinogent potentiale. Ved det højeste dosisniveau, 400 mg/kg/dag i hunmus og 250 mg/kg/dag i hanmus, var den systemiske eksponering sammenlignelig med eksponeringen ved kliniske doser på 400 mg to gange dagligt. Hos rotter blev der identificeret tumorer (planocellulært karcinom) i næsen/nasopharynx ved doser på 300 og 600 mg/kg/dag hos hunrotter og 300 mg/kg/dag hos hanrotter. Denne neoplasi kan være opstået ud fra lokal aflejring og/eller aspiration af lægemiddelstoffet i næsens/nasopharynx slimhinder under dosering via oral sonde og efterfølgende kronisk irritation og inflammation; dette er sandsynligvis af begrænset relevans for den tilsigtede kliniske anvendelse. Ved NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) var den systemiske eksponering sammenlignelig med eksponeringen ved kliniske doser på 400 mg to gange dagligt. Genotoksikologiske standardstudier til evaluering af mutagenicitet og klastogenicitet var negative.

## Udviklingstoksicitet

Raltegravir var ikke teratogent i studierne af udviklingstoksicitet hos rotter og kaniner. En lille stigning i forekomsten af overtallige ribben, en variant i den normale udviklingsproces, blev set i rottefostre fra moderdyr, der havde været eksponeret for raltegravir i doser, der var cirka 4,4 gange højere end human eksponering ved den anbefalede humane dosis baseret på AUC<sub>0-24 t</sub>. Der blev ikke observeret indvirkning på udviklingen ved eksponering, der var 3,4 gange højere end human eksponering ved den anbefalede humane dosis. Der blev ikke observeret lignende fund hos kaniner.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletterne

- Mikrokrystallinsk cellulose
- Lactosemonohydrat
- Calciumphosphat, dibasisk, vandfrit
- Hypromellose 2208
- Poloxamer 407
- Natriumstearyl fumarat
- Magnesiumstearat

#### Filmovertræk

- Polyvinylalkohol
- Titandioxid
- Polyethylenglycol 3350
- Talcum
- Rød jernoxid
- Sort jernoxid

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Hold flasken tæt tillukket og behold tørremidlet i flasken for at beskytte mod fugt.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Højdensitetspolyethylen (HDPE) flaske med børnesikker polypropylenlukning, forsegling og silicagel-tørremiddel.

Der findes to pakningsstørrelser: 1 flaske med 60 tabletter og en multipakning med 180 tabletter (3 flasker med 60 tabletter i hver).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. december 2007  
Dato for seneste fornyelse: 14. maj 2014

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

ISENTRESS 600 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 600 mg raltegravir (som kalium).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på  
Hver 600 mg tablet indeholder 5,72 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Gul, oval tablet, 19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm, med MSD-virksomhedslogo og "242" præget på den ene side og uden prægning på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

ISENTRESS 600 mg filmovertrukne tabletter er, i kombination med andre antiretrovirale lægemidler, indiceret til behandling af infektion med humant immundefekt-virus (hiv-1) hos voksne og pædiatriske patienter, som vejer mindst 40 kg (se pkt. 4.2, 4.4, 5.1 og 5.2).

### 4.2 Dosering og administration

Behandling bør initieres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

#### Dosering

ISENTRESS bør anvendes i kombination med andre aktive antiretrovirale behandlinger (ARTer) (se pkt. 4.4 og 5.1).

#### *Voksne og pædiatrisk population*

Hos voksne og pædiatriske patienter (som vejer mindst 40 kg) er den anbefalede dosering 1.200 mg (to 600 mg tabletter) en gang dagligt til behandlingsnaive patienter eller til patienter, som var virologisk supprimerede på et initialt regime med ISENTRESS 400 mg to gange dagligt.

Yderligere tilgængelige formuleringer og styrker:

ISENTRESS fås også som en 400 mg tablet til anvendelse to gange dagligt til hiv-inficerede voksne eller børn og unge, der vejer mindst 25 kg. 400 mg tabletten må ikke anvendes til at administrere regimet med 1.200 mg en gang dagligt (se produktresuméet for 400 mg tabletten).

ISENTRESS fås også som tyggetablet og som granulat til oral suspension. Se produktresuméerne for tyggetabletten og granulatet til oral suspension for yderligere oplysninger om dosering.

Raltegravirs sikkerhed og virkning hos for tidligt fødte børn (gestationsalder <37 uger) og nyfødte med lav fødselsvægt (<2.000 g) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data for denne population, og der kan ikke gives doseringsanbefalinger.

Maksimal dosis for tyggetabletten er 300 mg to gange dagligt. Da formuleringerne har forskellige farmakokinetiske profiler, bør hverken tyggetabletterne eller granulatet til oral suspension erstatte 400 mg tabletten eller 600 mg tabletten (se pkt. 5.2). Tyggetabletterne og granulatet til oral suspension er ikke undersøgt hos hiv-inficerede unge (12-18 år) eller voksne.

#### *Ældre*

Der foreligger kun begrænset information om brugen af raltegravir til ældre patienter (se pkt. 5.2). ISENTRESS bør derfor anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Raltegravirs sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med svær tilgrundliggende leversygdom. Derfor bør ISENTRESS anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

ISENTRESS 600 mg filmovertrukne tabletter må ikke anvendes til børn, der vejer under 40 kg.

### Administration

Oral anvendelse.

ISENTRESS 600 mg tabletter kan administreres med eller uden mad som en dosis på 1.200 mg en gang dagligt.

Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles på grund af forventede ændringer i den farmakokinetiske profil.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Generelt

Patienterne bør informeres om, at antiretroviral behandling hverken kan helbrede hiv eller er bevist at kunne forhindre overførsel af hiv til andre via blod.

Raltegravir har en relativt lav genetisk barriere mod resistens. Derfor bør raltegravir, når det er muligt, administreres sammen med to andre aktive ART'er for at minimere potentialet for virologisk svigt og udvikling af resistens (se pkt. 5.1).

Ved behandling af naive patienter er anvendelse af raltegravir, på basis af kliniske studiedata, begrænset til anvendelse i kombination med to NRTI'er (emtricitabin og tenofoviridisoproxilfumarat).

#### Depression

Der er rapporteret om depression, herunder selvmordstanker og -adfærd, især hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen. Forsigtighed bør udvises hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen.

### Nedsat leverfunktion

Raltegravirs sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med svær tilgrundliggende leversygdom. Derfor bør raltegravir anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med leverdysfunktion, herunder kronisk hepatitis, har øget hyppighed af unormal leverfunktion under den antiretrovirale kombinationsbehandling og bør monitoreres i henhold til gældende praksis. Hvis der er tegn på forværring af leversygdommen hos disse patienter, bør det overvejes at afbryde eller stoppe behandlingen.

Patienter med kronisk hepatitis B eller C, der har fået antiretroviral kombinationsbehandling, har større risiko for at få svære og potentielt letale leverbivirkninger.

### Osteonekrose

Selvom ætiologien anses for at være multifaktoriel (inklusive kortikosteroid anvendelse, alkoholforbrug, svær immunsuppression, højere BMI), er tilfælde af osteonekrose blevet observeret især blandt patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinationsbehandling. Patienterne bør tilrådes at søge lægehjælp ved ledsmerter, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

### Immunreaktiveringssyndrom

Blandt hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomerne. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første uger eller måneder efter initiering af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og pneumoni forårsaget af *pneumocystis jiroveci* (tidligere kendt som *pneumocystis carinii*). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling initieres efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

### Atazanavir

Administration af raltegravir 1.200 mg en gang dagligt sammen med atazanavir medførte øget plasmakoncentration af raltegravir. Derfor frarådes samtidig administration (se pkt. 4.5).

### Tipranavir/ritonavir

Administration af raltegravir 1.200 mg en gang dagligt sammen med tipranavir/ritonavir kan medføre nedsat dalkoncentration af raltegravir i plasma. Derfor frarådes samtidig administration (se pkt. 4.5).

### Antacida

Administration af raltegravir 1.200 mg en gang dagligt sammen med calciumcarbonat- og aluminium/magnesiumholdige antacida medførte nedsat plasmakoncentration af raltegravir. Derfor frarådes samtidig administration (se pkt. 4.5).

### Stærke inducere af lægemiddelmetaboliserende enzymer

Stærke inducere af lægemiddelmetaboliserende enzymer (f.eks. rifampicin) er ikke undersøgt sammen med raltegravir 1.200 mg en gang dagligt, men kan medføre nedsat dalkoncentration af raltegravir i plasma. Administration sammen med raltegravir 1.200 mg en gang dagligt frarådes derfor.

### Myopati og rabdomyolyse

Myopati og rabdomyolyse har været rapporteret. Anvendes med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft myopati eller rabdomyolyse eller er prædisponerede herfor, inklusive andre lægemidler, der er associeret med disse tilstande (se pkt. 4.8).

### Alvorlige hud- og overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige, potentielt livstruende og letale hudreaktioner, herunder tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er rapporteret hos patienter, der tager raltegravir, i de fleste tilfælde sammen med andre lægemidler, der associeres med disse reaktioner. Der er også rapporteret om overfølsomhedsreaktioner, som var karakteriseret ved udslæt, konstitutionelle fund og nogle gange organ dysfunktion inklusive leversvigt. Raltegravir og andre mistænkte lægemidler skal seponeres omgående, hvis der opstår tegn eller symptomer på alvorlige hud- eller overfølsomhedsreaktioner (inklusive, men ikke begrænset til, alvorligt udslæt eller udslæt med feber, generel utilpashed, træthed, muskel- eller ledsmerter, blærer, sår i munden, konjunktivitis, ansigtsødem, hepatitis, eosinofili, angioødem). Klinisk status inklusive leveraminotransferaser bør monitoreres og hensigtsmæssig behandling initieres. Forhalet seponering af raltegravir eller andre mistænkte lægemidler efter optræden af alvorligt udslæt kan resultere i en livstruende reaktion.

### Udslæt

Udslæt forekom hyppigere hos behandlingserfarne patienter, der fik behandlingsregimer med raltegravir og darunavir, end hos patienter, der fik raltegravir uden darunavir eller darunavir uden raltegravir (se pkt. 4.8).

### Lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

### Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*In vitro* er raltegravir en svag hæmmer af organisk anion-transportør (OAT) 1 (IC<sub>50</sub>-værdi på 109 µM) og OAT3 (IC<sub>50</sub>-værdi på 18,8 µM). Det anbefales at udvise forsigtighed, når raltegravir 1.200 mg en gang dagligt administreres sammen med følsomme OAT1- og/eller OAT3-substrater.

*In vitro*-studier indikerer, at raltegravir ikke er et substrat for CYP-enzymet, ikke hæmmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A, ikke hæmmer UDP-glucuronosyltransferaserne (UGTerne) 1A1 og 2B7, ikke inducerer CYP3A4, og ikke er en hæmmer af P-glykoprotein (P-gp), brystcancer-resistent protein (BCRP), organiske anion-transporterende polypeptider (OATP) 1B1, OATP1B3, organiske kation-transportører (OCT)1 og OCT2 eller multidrug- og toksin-ekstrusionsproteiner (MATE)1 og MATE2-K. Baseret på disse data forventes raltegravir ikke at påvirke farmakokinetikken af lægemidler, der er substrater for disse enzymer eller transportører.

Baseret på *in vitro*- og *in vivo*-studier elimineres raltegravir hovedsageligt ved metabolisme via UGT1A1-medieret glucuronidering.

Der er observeret betydelig inter- og intra-individuel variabilitet i raltegravirs farmakokinetik.

#### Raltegravirs virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

I lægemiddelinteraktionsstudier med raltegravir 400 mg to gange dagligt havde raltegravir ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af etravirin, maraviroc, tenofoviridisoproxilfumarat, hormonel kontraktion, methadon, midazolam eller boceprevir. Disse resultater kan udvides til raltegravir 1.200 mg en gang dagligt, og dosisjustering er ikke nødvendig for disse lægemidler.

I nogle studier medførte samtidig administration af raltegravir 400 mg tabletter to gange dagligt og darunavir et beskedent, men klinisk insignifikant fald i darunavirs plasmakoncentration. På basis af omfanget af den virkning, der er set med raltegravir 400 mg tabletter to gange dagligt, forventes det, at indvirkningen af raltegravir 1.200 mg en gang dagligt på darunavirs plasmakoncentration sandsynligvis ikke er klinisk relevant.

#### Andre lægemidlers virkning på raltegravirs farmakokinetik

##### *Inducere af lægemiddelmetaboliserende enzymer*

Indvirkningen af lægemidler, som er stærke inducere af UGT1A1 såsom rifampicin, på raltegravir 1.200 mg en gang dagligt er ukendt, men samtidig administration vil sandsynligvis nedsætte raltegravirs dalkoncentration på basis af reduktionen i dalkoncentration, der blev observeret med raltegravir 400 mg to gange dagligt. Derfor frarådes administration sammen med raltegravir 1.200 mg en gang dagligt. Indvirkningen af andre stærke inducere af lægemiddelmetaboliserende enzymer, såsom phenytoin og phenobarbital, på UGT1A1 er ukendt. Derfor frarådes administration sammen med raltegravir 1.200 mg en gang dagligt. I lægemiddelinteraktionsstudier havde efavirenz ikke en klinisk relevant virkning på farmakokinetikken for raltegravir 1.200 mg en gang dagligt. Derfor kan andre mindre potente inducere (f.eks. efavirenz, nevirapin, rifabutin, glukokortikoider, perikon, pioglitazon) anvendes sammen med den anbefalede dosis raltegravir.

##### *UGT1A1-hæmmere*

Administration af atazanavir sammen med raltegravir 1.200 mg en gang dagligt øgede raltegravirs plasmakoncentration signifikant. Derfor frarådes administration af raltegravir 1.200 mg en gang dagligt sammen med atazanavir.

##### *Antacida*

Administration af raltegravir 1.200 mg en gang dagligt sammen med aluminium/magnesium- og calciumcarbonatholdige antacida vil sandsynligvis medføre klinisk relevant reduktion i raltegravirs dalkoncentration i plasma. På basis af disse resultater frarådes administration af aluminium/magnesium- og calciumcarbonatholdige antacida sammen med raltegravir 1.200 mg en gang dagligt.

##### *Lægemidler, der øger gastrisk pH*

Farmakokinetisk populationsanalyse fra ONCEMRK (Protokol 292) viste, at administration af raltegravir 1.200 mg en gang dagligt sammen med protonpumpehæmmere eller H<sub>2</sub>-blokkere ikke medførte statistisk signifikante ændringer i raltegravirs farmakokinetik. Der blev opnået sammenlignelige resultater for virkning og sikkerhed både med og uden disse lægemidler, der ændrer gastrisk pH. På basis af disse data kan protonpumpehæmmere og H<sub>2</sub>-blokkere administreres sammen med raltegravir 1.200 mg en gang dagligt.

##### *Yderligere forhold, som skal tages i betragtning*

Der er ikke udført studier, der evaluerer lægemiddelinteraktionen for ritonavir, tipranavir/ritonavir, boceprevir eller etravirin med raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) en gang dagligt. Mens ændringen i eksponering for raltegravir ved raltegravir 400 mg to gange dagligt frembragt af ritonavir, boceprevir eller etravirin var lille, var indvirkningen af tipranavir/ritonavir større (GMR C<sub>dal</sub>=0,45, GMR

AUC=0,76). Administration af raltegravir 1.200 mg en gang dagligt sammen med tipranavir/ritonavir frarådes.

Tidligere studier med raltegravir 400 mg to gange dagligt viste, at samtidig administration af tenofoviridisoproxilfumarat (en komponent af emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat) øgede eksponeringen for raltegravir. Emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat blev påvist at øge biotilgængeligheden af raltegravir 1,200 mg en gang dagligt med 12%. Indvirkningen var dog ikke klinisk relevant. Derfor er administration af emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat sammen med raltegravir 1.200 mg en gang dagligt tilladt.

Alle interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Omfattende lægemiddelinteraktionsstudier er udført med raltegravir 400 mg to gange dagligt, og et begrænset antal lægemiddelinteraktionsstudier er udført med raltegravir 1.200 mg en gang dagligt.

Tabel 1 viser alle tilgængelige data fra interaktionsstudier sammen med anbefalinger vedrørende samtidig administration.

**Tabel 1**  
**Farmakokinetiske interaktionsdata**

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion (mekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<b>ANTIRETROVIRALE LÆGEMIDLER</b>		
<i>Proteasehæmmere (PI)</i>		
<b>atazanavir /ritonavir</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↑ 41% raltegravir C <sub>12t</sub> ↑ 77% raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 24%  (UGT1A1-hæmning)	Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt) er ikke nødvendig.
<b>atazanavir</b> (raltegravir 1.200 mg enkeltdosis)	raltegravir AUC ↑ 67% raltegravir C <sub>24t</sub> ↑ 26% raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 16%  (UGT1A1-hæmning)	Administration sammen med raltegravir (1.200 mg en gang dagligt) frarådes.
<b>tipranavir /ritonavir</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓ 24% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 55% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 18%  (UGT1A1-induktion)	Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt) er ikke nødvendig.
	Ekstrapoleret fra studiet med 400 mg to gange dagligt	Administration sammen med raltegravir (1.200 mg en gang dagligt) frarådes.
<i>Non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere (NNRTIer)</i>		
<b>efavirenz</b> (raltegravir 400 mg enkeltdosis)	raltegravir AUC ↓ 36% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 21% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 36%  (UGT1A1-induktion)	Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt og 1.200 mg en gang dagligt) er ikke nødvendig.
<b>efavirenz</b> (raltegravir 1.200 mg enkeltdosis)	raltegravir AUC ↓ 14% raltegravir C <sub>24t</sub> ↓ 6% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 9%  (UGT1A1-induktion)	

<b>Lægemidler i henhold til terapeutisk område</b>	<b>Interaktion</b> (mekanisme, hvis kendt)	<b>Anbefalinger vedrørende samtidig administration</b>
<b>etravirin</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 34% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 11%  (UGT1A1-induktion)  etravirin AUC ↑ 10% etravirin C <sub>12t</sub> ↑ 17% etravirin C <sub>max</sub> ↑ 4%	Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt og 1.200 mg en gang dagligt) eller etravirin er ikke nødvendig.
<i>Nukleoside/tide reverse transkriptasehæmmere</i>		
<b>tenofovirdisoproxilfumarat</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↑ 49% raltegravir C <sub>12t</sub> ↑ 3% raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 64%  (interaktionsmekanisme ukendt)  tenofovir AUC ↓ 10% tenofovir C <sub>24t</sub> ↓ 13% tenofovir C <sub>max</sub> ↓ 23%	Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt og 1.200 mg en gang dagligt) eller tenofovirdisoproxilfumarat er ikke nødvendig.
<b>emtricitabin og tenofovirdisoproxilfumarat</b> (raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) en gang dagligt)	Farmakokinetisk populationsanalyse viste, at indvirkningen af emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat på raltegravirs farmakokinetik var minimal (stigning på 12% i relativ biotilgængelighed), og den var ikke statistisk eller klinisk signifikant.  (interaktionsmekanisme ukendt)	
<i>CCR5-hæmmere</i>		
<b>maraviroc</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 28% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 33%  (interaktionsmekanisme ukendt)  maraviroc AUC ↓ 14% maraviroc C <sub>12t</sub> ↓ 10% maraviroc C <sub>max</sub> ↓ 21%	Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt og 1.200 mg en gang dagligt) eller maraviroc er ikke nødvendig.
<b>LÆGEMIDLER MOD HCV</b>		
<i>NS3/4A-proteasehæmmere (PI)</i>		
<b>boceprevir</b> (raltegravir 400 mg enkeltdosis)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 25% raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 11%  (interaktionsmekanisme ukendt)	Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt og 1.200 mg en gang dagligt) eller boceprevir er ikke nødvendig.
<b>ANTIMIKROBIELLE LÆGEMIDLER</b>		
<i>Svampemidler</i>		
<b>rifampicin</b> (raltegravir 400 mg enkeltdosis)	raltegravir AUC ↓ 40% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 61% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 38%  (UGT1A1-induktion)	Rifampicin reducerer raltegravirs plasmakoncentration. Hvis samtidig administration med rifampicin er uundgåelig, kan en dobbelt dosis raltegravir (400 mg to gange dagligt) overvejes.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion (mekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
	Ekstrapoleret fra studiet med 400 mg to gange dagligt	Administration sammen med raltegravir (1.200 mg en gang dagligt) frarådes.
<b>SEDATIVA</b>		
<b>midazolam</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	midazolam AUC ↓ 8% midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3%	Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt og 1.200 mg en gang dagligt) eller midazolam er ikke nødvendig.  Disse resultater indikerer, at raltegravir ikke inducerer eller hæmmer CYP3A4, og raltegravir forventes således ikke at påvirke farmakokinetikken af de lægemidler, som er CYP3A4-substrater.
<b>ANTACIDA INDEHOLDENDE METALKATIONER</b>		
<b>antacidum med aluminium- og magnesiumhydroxid</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓ 49% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 63% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 44%  <u>2 timer før raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 56% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 51%  <u>2 timer efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 57% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 24%  <u>6 timer før raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 50% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10%  <u>6 timer efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 49% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10%  (kelation med metalkation)	Antacida med aluminium og magnesium nedsætter raltegravirs plasmakoncentration. Administration af raltegravir (400 mg to gange dagligt og 1.200 mg en gang dagligt) sammen med aluminium- og/eller magnesiumholdige antacida frarådes.
<b>antacidum med aluminium- og magnesiumhydroxid</b> (raltegravir 1.200 mg enkeltdosis)	<u>12 timer efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 14% raltegravir C <sub>24t</sub> ↓ 58% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 14%  (kelation med metalion)	
<b>antacidum med calciumcarbonat</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 32% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 52%  (kelation med metalkation)	



<b>Lægemidler i henhold til terapeutisk område</b>	<b>Interaktion</b> (mekanisme, hvis kendt)	<b>Anbefalinger vedrørende samtidig administration</b>
<b>antacidum med calciumcarbonat</b> (raltegravir 1.200 mg enkeltdosis)	raltegravir AUC ↓ 72% raltegravir C <sub>24t</sub> ↓ 48% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 74%  <u>12 timer efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C <sub>24t</sub> ↓ 57% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 2%  (kelation med metalion)	Administration sammen med raltegravir (1.200 mg en gang dagligt) frarådes.
<b>ANDRE METALKATIONER</b>		
<b>jernsalte</b>	Forventet: Raltegravir AUC ↓  (kelation med metalkation)	Ved samtidig administration forventes jernsalte at nedsætte raltegravirs plasmakoncentration; hvis jernsalte tages med mindst to timer mellem administration af raltegravir og jernsalte, kan denne virkning begrænses.
<b>H<sub>2</sub>-BLOKKERE OG PROTONPUMPEHÆMMERE</b>		
<b>omeprazol</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C <sub>12t</sub> ↑ 24% raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 51%  (øget opløselighed)	Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt og 1.200 mg en gang dagligt) er ikke nødvendig.
<b>famotidin</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C <sub>12t</sub> ↑ 6% raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 60%  (øget opløselighed)	
<b>lægemidler, der ændrer gastrisk pH</b> protonpump hæmmere (f.eks. omeprazol), H <sub>2</sub> -blokkere (f.eks. famotidin, ranitidin, cimetidin)  (raltegravir 1.200 mg)	Farmakokinetisk populationsanalyse viste, at indvirkningen af lægemidler, der ændrer gastrisk pH, på raltegravirs farmakokinetik var minimal (fald på 8,8% i relativ biotilgængelighed), og den var ikke statistisk eller klinisk signifikant.  (øget opløselighed af lægemiddel)	
<b>HORMONEL ANTIKONCEPTION</b>		
<b>Ethinylestradiol</b> <b>Norelgestromin</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	Ethinylestradiol AUC ↓ 2% Ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 6% Norelgestromin AUC ↑ 14% Norelgestromin C <sub>max</sub> ↑ 29%	Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt og 1.200 mg en gang dagligt) eller hormonelle antikonceptionsmidler (østrogen- og/eller progesteronbaserede) er ikke nødvendig.
<b>OPIOIDANALGETIKA</b>		
<b>methadon</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	methadon AUC ↔ methadon C <sub>max</sub> ↔	Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt eller 1.200 mg en gang dagligt) eller methadon er ikke nødvendig.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Der er ingen data for anvendelse af raltegravir 1.200 mg en gang dagligt til gravide kvinder. Data fra anvendelse af raltegravir hos et stort antal gravide kvinder med eksponering for raltegravir 400 mg to gange dagligt i første trimester (mere end 1.000 prospektive graviditeter) indikerer ingen misdannende toksicitet. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Data fra anvendelse af raltegravir hos et begrænset antal gravide kvinder med eksponering for raltegravir 400 mg to gange dagligt i andet og/eller tredje trimester (mellem 300-1.000 prospektive graviditeter) indikerer ingen øget risiko for føtal/neonatal toksicitet.

Raltegravir 1.200 mg frarådes under graviditet.

#### *Antiretroviralt graviditetsregister*

Der er oprettet et antiretroviralt graviditetsregister med henblik på monitorering af maternelle/føtale resultater fra patienter, der uforvarende har fået raltegravir under graviditeten. Læger opfordres til at registrere patienterne i dette register.

Generelt ved beslutning om anvendelse af antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv-infektion hos gravide for dermed at reducere risikoen for vertikal overførsel af hiv til det nyfødte barn, bør data både fra dyreforsøg og klinisk erfaring hos gravide tages i betragtning for at kunne beskrive sikkerheden for fostret.

### Amning

Raltegravir/metaboliter udskilles i human mælk i så stor en mængde, at en påvirkning af ammede nyfødte/spædbørn er sandsynlig. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at raltegravir/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

### Fertilitet

Der er ikke set virkning på fertiliteten hos han- og hunrotter ved doser på op til 600 mg/kg/dag, hvilket resulterede i en eksponering, der var 3 gange højere end eksponeringen ved den anbefalede dosis til mennesker.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er blevet rapporteret om svimmelhed hos nogle patienter under behandling med regimer, der indeholdt raltegravir. Svimmelhed kan påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

### Opsummering af sikkerhedsprofilen

I randomiserede kliniske studier blev raltegravir 400 mg administreret to gange dagligt i kombination med faste regimer eller optimerede baggrundsbehandlingsregimer til behandlingsnaive (N=547) og behandlingserfarne (N=462) voksne i op til 96 uger. Yderligere 531 behandlingsnaive voksne havde fået raltegravir 1.200 mg en gang dagligt sammen med emtricitabin og tenofoviridisoproxilfumarat i op til 96 uger. Se pkt. 5.1.

De hyppigst rapporterede bivirkninger under behandlingen var hovedpine, kvalme og abdominalsmerter. De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger var immunreaktiveringssyndrom og udslæt. Hyppigheden for seponering af raltegravir på grund af bivirkninger var 5% eller mindre i kliniske studier.

Bivirkningen rabdomyolyse blev rapporteret med hyppigheden ikke almindelig i forbindelse med brug af raltegravir 400 mg to gange dagligt efter markedsføring.

#### Bivirkningstabel

De kliniske bivirkninger, som investigatorene anså for at være relateret til raltegravir (alene eller i kombination med anden ART), samt bivirkninger opstået i forbindelse med brug efter markedsføring, er nævnt nedenfor i henhold til systemorganklasse. Hyppighed er defineret som almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombination med anden ART)</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Genital herpes, folliculitis, gastroenteritis, herpes simplex, herpes virusinfektion, herpes zoster, influenza, byld i lymfeknude, molluscum contagiosum, nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektion
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke almindelig	Papillomer i huden
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Anæmi, jernmangelanæmi, smerter i lymfeknuder, lymfadenopati, neutropeni, trombocytopeni
Immunsystemet	Ikke almindelig	Immunreaktiveringssyndrom, lægemiddeloverfølsomhed, overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Nedsat appetit
	Ikke almindelig	Kakeksi, diabetes mellitus, dyslipidæmi, hyperkolesterolæmi, hyperglykæmi, hyperlipidæmi, hyperfagi, øget appetit, polydipsi, unormal fordeling af kropsfedt
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Unormale drømme, insomni, mareridt, unormal adfærd, depression
	Ikke almindelig	Mentale forstyrrelser, selvmordsforsøg, angst, konfusion, forsænket stemningsleje, major depression, afbrudt søvnmønster, ændret stemningsleje, panikanfald, søvnforstyrrelser, suicidale tanker, suicidal adfærd (især hos patienter med psykisk sygdom i anamnesen)

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hypighed</b>	<b>Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombination med anden ART)</b>
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed, hovedpine, psykomotorisk hyperaktivitet
	Ikke almindelig	Amnesi, karpaltunnelsyndrom, kognitiv forstyrrelse, opmærksomhedsforstyrrelse, postural svimmelhed, dysgeusi, hypersomnia, hypæstesi, letargi, hukommelsessvækkelse, migræne, perifer neuropati, paræstesi, døsigthed, spændingshovedpine, tremor, dårlig søvnkvalitet
Øjne	Ikke almindelig	Synssvækkelse
Øre og labyrint	Almindelig	Vertigo
	Ikke almindelig	Tinnitus
Hjerte	Ikke almindelig	Palpitationer, sinusbradykardi, ventrikulære ekstrasystoler
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig	Hedeture, hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig	Dysfoni, epistaxis, nasal kongestion
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Abdominal distention, abdominal smerte, diarré, flatulens, kvalme, opkastning, dyspepsi
	Ikke almindelig	Gastritis, abdominale gener, øvre abdominal smerte, abdominal ømhed, anorektale gener, obstipation, mundtørhed, epigastrisk ubehag, erosiv duodenit, eructatio, gastroøsofageal reflux, gingivitis, glossitis, odynofagi, akut pankreatit, ulcus pepticum, rektalblødning
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Hepatitis, leversteatose, alkoholisk hepatitis, leversvigt
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt
	Ikke almindelig	Akne, alopeci, akneiform dermatitis, tør hud, erytem, tab af fedt i ansigtet, hyperhidrose, lipoatrofi, erhvervet lipodystrofi, lipohypertrofi, nattesved, prurigo, pruritus, generaliseret pruritus, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, kløende udslæt, hudlæsioner, urticaria, xeroderma, Stevens-Johnsons syndrom, lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Artralgi, artrit, rygsmerter, lændesmerter, smerter i knogler, led og muskler, myalgi, nakkesmerter, osteopeni, smerter i ekstremiteterne, tendinitis, rbdomyolyse
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Nyresvigt, nefritis, nefrolitiasis, nykturi, nyrecyste, nedsat nyrefunktion, tubulo-interstitiel nefritis
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Erektile dysfunktion, gynækomasti, menopausesymptomer

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombination med anden ART)</b>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Asteni, træthed, pyreksi
	Ikke almindelig	Gener i brystet, kuldegysninger, ansigtsødem, øget fedtvæv, anspændthed, utilpashed, submandibulær hævelse, perifere ødemer, smerter
Undersøgelser	Almindelig	Øget ALAT, øget ASAT, atypiske lymfocytter, øget mængde af triglycerider i blodet, stigning i lipase, øget indhold af pancreasamylase i blodet
	Ikke almindelig	Reduceret absolut neutrofilværdi, forhøjet alkalisk fosfatase, fald i albumin, forhøjet blodamylase, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet kolesteroltal, stigning i serumkreatinin, stigning i blodsukker, stigning i karbamidkvælstof, forhøjet kreatinfosfokinase, stigning i fastebloodsukker, sukker i urinen, stigning i HDL, forhøjet international normaliseret ratio (INR), stigning i LDL, fald i antal blodplader, positiv test for røde blodlegemer i urinen, øget abdominalomfang, vægtøgning, fald i antal hvide blodlegemer
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	Uforsættelig overdosering

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I studier med raltegravir 400 mg to gange dagligt blev cancer rapporteret hos behandlingserfarne og behandlingsnaive patienter, som startede i behandling med raltegravir sammen med andre antiretrovirale lægemidler. Type og hyppighed af de specifikke cancerformer svarede til dem, som kan forventes i en yderst immundeficient population. Risikoen for udvikling af cancer i disse studier var den samme i de grupper, som fik raltegravir og i de grupper, der fik sammenligningspræparater.

Der blev observeret abnorme laboratorieværdier for kreatinkinase, grad 2-4, hos patienter, der blev behandlet med raltegravir. Der er rapporteret om myopati og rabdomyolyse. Raltegravir bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft myopati eller rabdomyolyse eller er prædisponerede for det, inklusive andre lægemidler, der er associeret med disse tilstande (se pkt. 4.4).

Der har været rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos især patienter med generelt kendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

For hver af følgende kliniske bivirkninger var der mindst en alvorlig hændelse: genital herpes, anæmi, immunreaktiveringssyndrom, depression, mentale forstyrrelser, selvmordsforsøg, gastritis, hepatitis, nedsat nyrefunktion, accidentel overdosering.

I kliniske studier med behandlingserfarne patienter sås udslæt oftere, uanset kausalitet, ved behandlingsregimer med raltegravir og darunavir end ved de regimer, der indeholdt raltegravir uden

darunavir eller darunavir uden raltegravir. Udslæt, som investigator anså for at være lægemiddelrelateret, forekom med samme frekvens. Frekvensen af udslæt (af alle årsager), justeret i forhold til eksponering, var henholdsvis 10,9; 4,2 og 3,8 pr. 100 patientår; og for lægemiddelrelateret udslæt var den henholdsvis 2,4; 1,1 og 2,3 pr. 100 patientår. Sværhedsgraden af udslæt set i kliniske studier var let til moderat og medførte ikke seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

#### *Patienter koinficeret med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus*

I kliniske studier var der 79 patienter koinficeret med hepatitis B, 84 koinficeret med hepatitis C og 8 patienter koinficeret med hepatitis B og C, som blev behandlet med raltegravir i kombination med andre lægemidler til hiv-1. Generelt var sikkerhedsprofilen for raltegravir hos patienter med hepatitis B- og/eller hepatitis C-viruskoinfektion den samme som hos patienter uden hepatitis B- og/eller hepatitis C-viruskoinfektion, selvom hyppigheden af uregelmæssigheder vedrørende ASAT og ALAT var noget højere i undergruppen koinficeret med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus.

Abnorme laboratorieværdier af grad 2 eller højere hos behandlingserfarne patienter, som viser en forværring af ASAT, ALAT eller totalbilirubin i forhold til *baseline*, forekom ved uge 96 hos henholdsvis 29%, 34% og 13% af de koinficerede patienter, der fik raltegravir, sammenlignet med henholdsvis 11%, 10% og 9% af alle andre patienter, der blev behandlet med raltegravir. Abnorme laboratorieværdier af grad 2 eller højere hos behandlingsnaive patienter, som viser en forværring af ASAT, ALAT eller totalbilirubin i forhold til *baseline*, forekom ved uge 240 hos henholdsvis 22%, 44% og 17% af de koinficerede patienter, der fik raltegravir, sammenlignet med henholdsvis 13%, 13% og 5% af alle andre patienter, der blev behandlet med raltegravir.

#### Pædiatrisk population

ISENTRESS 600 mg tabletformuleringen er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.2).

#### *Børn og unge i alderen 2 til 18 år*

Raltegravir to gange dagligt er blevet undersøgt hos 126 antiretrovirale behandlingserfarne hiv-1-inficerede børn og unge i alderen 2 til 18 år i kombination med andre antiretrovirale lægemidler i IMPAACT P1066 (se pkt. 5.1 og 5.2). Af de 126 patienter fik 96 den anbefalede dosis raltegravir to gange dagligt.

Hos disse 96 børn og unge var bivirkningernes frekvens, type og sværhedsgrad til og med uge 48 de samme som set hos voksne patienter.

En patient fik lægemiddelrelaterede kliniske bivirkninger i form af psykomotorisk hyperaktivitet, abnorm adfærd samt insomni af grad 3; en patient fik alvorligt lægemiddelrelateret allergisk udslæt af grad 2.

En patient oplevede lægemiddelrelaterede abnorme laboratorieværdier, ASAT grad 4 og ALAT grad 3, som blev anset for alvorligt.

#### *Spædbørn og småbørn i alderen 4 uger til under 2 år*

Raltegravir to gange dagligt er også blevet undersøgt hos 26 hiv-1-inficerede spædbørn og småbørn i alderen 4 uger til under 2 år i kombination med andre antiretrovirale midler i IMPAACT P1066 (se pkt. 5.1 og 5.2).

Hos disse 26 spædbørn og småbørn var bivirkningernes frekvens, type og sværhedsgrad til og med uge 48 de samme som set hos voksne patienter.

En patient fik alvorligt lægemiddelrelateret allergisk udslæt af grad 3, som medførte seponering af behandlingen.

### *Hiv-1-eksponerede nyfødte*

I IMPAACT P1110 (se pkt. 5.2) havde egnede spædbørn en gestationsalder på mindst 37 uger og vejede mindst 2 kg. 16 nyfødte fik 2 doser ISENTRESS i løbet af de 2 første leveuger, og 26 nyfødte fik 6 ugers daglig dosering. Alle blev fulgt i 24 uger. Der var ingen lægemiddelrelaterede kliniske bivirkninger og tre lægemiddelrelaterede bivirkninger fundet i laboratorieundersøgelser (et tilfælde af forbigående grad 4 neutropeni hos en forsøgsperson, der havde fået zidovudin som forebyggende behandling til at forhindre overførsel af hiv-smitte fra mor til barn (PMTCT), og to tilfælde af forhøjet bilirubin (en af hver, grad 1 og grad 2), som blev anset for at være ikke alvorlige og som ikke påkrævede specifik behandling).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidler. Sundhedspersoner anmodes om at indberette formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der findes ingen specifik information om behandling af overdosering i forbindelse med raltegravir.

I tilfælde af overdosering er det hensigtsmæssigt at anvende understøttende standardiserede foranstaltninger, f.eks. fjerne uabsorberet lægemiddel fra mave-tarm-kanalen, foretage klinisk monitorering (inklusive elektrokardiogram) og igangsætte understøttende behandling, hvis dette er nødvendigt. Det bør tages med i overvejelserne, at raltegravir til klinisk anvendelse er præsenteret som kaliumsalt. Det vides ikke, i hvilken grad raltegravir er dialyserbart.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antivirale lægemidler til systemisk anvendelse, integrasehæmmere, ATC-kode: J05AJ01.

### Virkningsmekanisme

Raltegravir er en hiv-integrasehæmmer af genomoverførsel, som virker mod humant immundefektvirus (hiv-1). Raltegravir hæmmer den katalytiske aktivitet af integrase, som er et hiv-kodet enzym, der er nødvendig for viral replikation. Hæmning af integrase hindrer den kovalente insertion, eller integration, af hiv-genomet i værtscellegenomet. Hiv-genomer, som ikke integrerer, kan ikke lede produktionen af nye infektiøse viruspartikler, så integrationshæmning hindrer udbredelse af virusinfektionen.

### Antiviral aktivitet *in vitro*

Raltegravir i koncentrationer på  $31 \pm 20$  nM resulterede i 95% hæmning ( $IC_{95}$ ) af hiv-1 replikation (i forhold til en ubehandlet virusinficeret kultur) i humane T-lymfoide cellekulturer inficeret med cellelinje-adapteret hiv-1 variant H9IIIB. Desuden hæmmede raltegravir den virale replikation i kulturer af mitogenaktiverede mononukleære celler fra humant perifert blod inficeret med forskellige, primære kliniske isolater af hiv-1, inklusive isolater fra 5 non-B subtyper, og isolater, som var resistente over for reverse transkriptasehæmmere og proteasehæmmere. I en infektionstest i enkeltserie hæmmede raltegravir infektion af 23 hiv-isolater, der repræsenterede 5 non-B-subtyper og 5 cirkulerende rekombinante former med  $IC_{50}$ -værdier fra 5 til 12 nM.

### Resistens

De fleste af de isolerede vira fra patienter, som ikke havde effekt af raltegravir, havde høj resistens over for raltegravir, hvilket var et resultat af forekomsten af to eller flere mutationer i hiv-integrase.

De fleste havde en signaturmutation ved aminosyre 155 (N155 ændrede sig til H), aminosyre 148 (Q148 ændrede sig til H, K eller R) eller aminosyre 143 (Y143 ændrede sig til H, C eller R) sammen med en eller flere andre integrasemutationer (f.eks. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Signaturmutationerne reducerer den virale modtagelighed over for raltegravir og tilføjelse af andre mutationer medfører en yderligere reduktion af raltegravirs modtagelighed. Faktorer, som reducerede sandsynligheden for udvikling af resistens, omfattede et lavt viralt load ved *baseline* samt brug af andre aktive antiretrovirale lægemidler. Mutationer, der fører til resistens over for raltegravir, fører generelt også til resistens over for hiv-integrase genomoverførselshæmmeren elvitegravir. Mutationer ved aminosyre 143 fører til større resistens over for raltegravir end elvitegravir, og E92Q-mutationer fører til større resistens over for elvitegravir end raltegravir. Vira, der skjuler en mutation ved aminosyre 148 sammen med en eller flere andre raltegravir resistensmutationer, kan også medføre klinisk signifikant resistens over for dolutegravir.

### Klinisk erfaring

Evidens for klinisk virkning af raltegravir blev baseret på analyserne af 96-ugers data fra to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier (BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2, Protokol 018 og 019) hos antiretrovirale behandlingserfarne hiv-1 inficerede voksne patienter, analysen fra 240-ugers data fra et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret studie (STARTMRK, Protokol 021) hos antiretrovirale behandlingsnaive hiv-1 inficerede voksne patienter og analysen af 96-ugers data fra et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret studie (ONCEMRK, Protokol 292) hos antiretrovirale behandlingsnaive hiv-1 inficerede voksne patienter.

### Virkning

#### *Behandlingserfarne voksne patienter (400 mg to gange dagligt)*

BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2 (randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudier) vurderede sikkerheden og den antiretrovirale aktivitet af raltegravir 400 mg to gange dagligt *versus* placebo i en kombination med OBT hos hiv-inficerede patienter, i alderen 16 år og ældre, der har dokumenteret resistens over for mindst ét lægemiddel i hver af de 3 klasser (NRTIere, NNRTIere, PIere) af antiretroviral terapi. Før randomisering blev OBT valgt af investigator på baggrund af patientens behandlingsanamnese, samt testning af genotypisk og fænotypisk virusresistens ved *baseline*.

Patientdemografi (køn, alder og race) og karakteristika ved *baseline* var sammenlignelige for de grupper, der fik raltegravir 400 mg to gange dagligt, og placebo grupperne. Patienterne havde tidligere været eksponeret for gennemsnitligt 12 antiretrovirale lægemidler i gennemsnitligt 10 år. Der blev anvendt gennemsnitligt 4 ARTer i OBT.

#### *Resultater af uge 48- og 96-analyser*

Holdbare resultater (uge 48 og uge 96) for patienter, der fik den anbefalede dosis raltegravir 400 mg to gange dagligt, fra de poolede studier BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2, fremgår af tabel 2.



**Tabel 2**  
**Effektresultater ved uge 48 og 96**

Parameter	48 uger		96 uger	
	Raltegravir 400 mg to gange dagligt + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg to gange dagligt + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
<b>Procent hiv-RNA &lt; 400 kopier/ml (95% CI)</b>				
Alle patienter <sup>†</sup>	72 (68; 76)	37 (31; 44)	62 (57; 66)	28 (23; 34)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	62 (53; 69)	17 (9; 27)	53 (45; 61)	15 (8; 25)
≤ 100.000 kopier/ml	82 (77; 86)	49 (41; 58)	74 (69; 79)	39 (31; 47)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm <sup>3</sup>	61 (53; 69)	21 (13; 32)	51 (42; 60)	14 (7; 24)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	80 (73; 85)	44 (33; 55)	70 (62; 77)	36 (25; 48)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	83 (76; 89)	51 (39; 63)	78 (70; 85)	42 (30; 55)
Sensitivitetsscore (GSS) <sup>§</sup>				
0	52 (42; 61)	8 (3; 17)	46 (36; 56)	5 (1; 13)
1	81 (75; 87)	40 (30; 51)	76 (69; 83)	31 (22; 42)
2 og højere	84 (77; 89)	65 (52; 76)	71 (63; 78)	56 (43; 69)
<b>Procent hiv-RNA &lt; 50 kopier/ml (95% CI)</b>				
Alle patienter <sup>†</sup>	62 (57; 67)	33 (27; 39)	57 (52; 62)	26 (21; 32)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	48 (40; 56)	16 (8; 26)	47 (39; 55)	13 (7; 23)
≤ 100.000 kopier/ml	73 (68; 78)	43 (35; 52)	70 (64; 75)	36 (28; 45)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm <sup>3</sup>	50 (41; 58)	20 (12; 31)	50 (41; 58)	13 (6; 22)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	67 (59; 74)	39 (28; 50)	65 (57; 72)	32 (22; 44)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	76 (68; 83)	44 (32; 56)	71 (62; 78)	41 (29; 53)
Sensitivitetsscore (GSS) <sup>§</sup>				
0	45 (35; 54)	3 (0; 11)	41 (32; 51)	5 (1; 13)
1	67 (59; 74)	37 (27; 48)	72 (64; 79)	28 (19; 39)
2 og højere	75 (68; 82)	59 (46; 71)	65 (56; 72)	53 (40; 66)
<b>Gennemsnitlig ændring i CD4-celletal (95% CI), celler/mm<sup>3</sup></b>				
Alle patienter <sup>‡</sup>	109 (98; 121)	45 (32; 57)	123 (110; 137)	49 (35; 63)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	126 (107; 144)	36 (17; 55)	140 (115; 165)	40 (16; 65)
≤ 100.000 kopier/ml	100 (86; 115)	49 (33; 65)	114 (98; 131)	53 (36; 70)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm <sup>3</sup>	121 (100; 142)	33 (18; 48)	130 (104; 156)	42 (17; 67)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	104 (88; 119)	47 (28; 66)	123 (103; 144)	56 (34; 79)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	104 (80; 129)	54 (24; 84)	117 (90; 143)	48 (23; 73)
Sensitivitetsscore (GSS) <sup>§</sup>				
0	81 (55; 106)	11 (4; 26)	97 (70; 124)	15 (-0; 31)
1	113 (96; 130)	44 (24; 63)	132 (111; 154)	45 (24; 66)
2 og højere	125 (105; 144)	76 (48; 103)	134 (108; 159)	90 (57; 123)

<sup>†</sup> Non-completer er lig med failure: Patienter, som stoppede før tid, beregnes derefter som failure. Antal patienter (%) med respons samt 95% konfidensintervaller (CI) er opgivet.

<sup>‡</sup> Ved den prognostiske analyse blev virologisk svigt analyseret som "carry forward" for procent med henholdsvis < 400 og ≤ 50 kopier/ml. Til opgørelsen af gennemsnitlige CD4-ændringer blev *baseline*-carry-forward anvendt ved analyse af virologisk svigt.

<sup>§</sup> Den genotypiske sensitivitetsscore (GSS) defineredes som det totale antal orale antiretrovirale behandlinger i OBT, for hvilke en patients virale isolat viste genotypisk sensitivitet på baggrund af genotypisk resistenstest. Anvendelse af enfuvirtid i OBT til enfuvirtid-naive patienter blev beregnet som et aktivt lægemiddel i OBT. På samme måde blev anvendelse af darunavir i OBT til darunavir-naive patienter beregnet som et aktivt lægemiddel i OBT.

Raltegravir opnåede virologisk respons (med Non-Completer = Failure-analysen) for hiv-RNA < 50 kopier/ml hos 61,7% af patienterne ved uge 16, hos 62,1% ved uge 48 og hos 57,0% ved uge 96. Nogle patienter oplevede viral rebound mellem uge 16 og uge 96. Faktorer, der er forbundet med

failure, omfatter høj viral belastning ved *baseline* og OBT, som ikke omfattede mindst ét potent aktivt middel.

#### Skift til raltegravir (400 mg to gange dagligt)

SWITCHMRK 1- og 2-studierne (Protokol 032 og 033) vurderede hiv-1-inficerede patienter, der fik suppressiv (screening hiv-RNA < 50 kopier/ml; stabilt regime > 3 måneder) behandling med lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 tabletter to gange dagligt plus mindst 2 nukleoside reverse transkriptasehæmmere og randomiserede dem 1:1 til at fortsætte med lopinavir (+) ritonavir 2 tabletter to gange dagligt (n = henholdsvis 174 og 178) eller erstatte lopinavir (+) ritonavir med raltegravir 400 mg to gange dagligt (n = henholdsvis 174 og 176). Patienter med virologisk svigt i anamnesen blev ikke ekskluderet, og antallet af tidligere antiretrovirale behandlinger var ikke begrænset.

Disse studier blev afsluttet efter analysen af primær effekt i uge 24, fordi de ikke kunne påvise non-inferioritet for raltegravir i forhold til lopinavir (+) ritonavir. I begge studier i uge 24 blev hæmning af hiv-RNA til under 50 kopier/ml opretholdt hos 84,4% af raltegravirgruppen *versus* 90,6% af lopinavir (+) ritonavir-gruppen (non-completers = failure). Se pkt. 4.4 om nødvendigheden af at administrere raltegravir sammen med to andre aktive lægemidler.

#### Behandlingsnaive voksne patienter (400 mg to gange dagligt)

STARTMRK (randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret multicenterstudie) vurderede sikkerhed og antiretroviral aktivitet af raltegravir 400 mg to gange dagligt *versus* efavirenz 600 mg ved sengetid i en kombination med emtricitabin (+) tenofoviridisoproxilfumarat hos behandlingsnaive hiv-inficerede patienter med hiv-RNA > 5.000 kopier/ml. Randomisering blev stratificeret ved screening af hiv-RNA-koncentrationen ( $\leq$  50.000 kopier/ml og 50.000 kopier/ml) og ved hepatitis B- eller C-status (positiv eller negativ).

Patientdemografi (køn, alder og race) og karakteristika ved *baseline* var sammenlignelige for den gruppe, der fik raltegravir 400 mg to gange dagligt og gruppen, der fik efavirenz 600 mg ved sengetid.

#### Resultater af uge 48- og 240-analyserne

Med hensyn til det primære endepunkt var andelen af patienter, der opnåede hiv-RNA < 50 kopier/ml i uge 48, 241/280 (86,1%) i gruppen, der fik raltegravir, og 230/281 (81,9%) i gruppen, der fik efavirenz. Behandlingsdifferencen (raltegravir – efavirenz) var 4,2% med associeret 95% konfidensinterval (-1,9; 10,3), hvilket fastslog, at raltegravir er non-inferior til efavirenz (p-værdi for non-inferioritet < 0,001). Ved uge 240 var behandlingsdifferencen (raltegravir – efavirenz) 9,5% med associeret 95% konfidensinterval (1,7; 17,3). Resultaterne fra STARTMRK ved uge 48 og uge 240 for patienter på den anbefalede dosis raltegravir på 400 mg to gange dagligt ses i tabel 3.

**Tabel 3**  
**Effektresultater ved uge 48 og 240**

STARTMRK-studiet	48 uger		240 uger	
	Raltegravir 400 mg to gange dagligt (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)	Raltegravir 400 mg to gange dagligt (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)
<b>Procent hiv-RNA &lt; 50 kopier/ml (95% CI)</b>				
Alle patienter <sup>†</sup>	86 (81; 90)	82 (77; 86)	71 (65; 76)	61 (55; 67)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	91 (85; 95)	89 (83; 94)	70 (62; 77)	65 (56; 72)
≤ 100.000 kopier/ml	93 (86; 97)	89 (82; 94)	72 (64; 80)	58 (49; 66)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm <sup>3</sup>	84 (64; 95)	86 (67; 96)	58 (37; 77)	77 (58; 90)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	89 (81; 95)	86 (77; 92)	67 (57; 76)	60 (50; 69)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	94 (89; 98)	92 (87; 96)	76 (68; 82)	60 (51; 68)

STARTMRK-studiet	48 uger		240 uger	
	Raltegravir 400 mg to gange dagligt (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)	Raltegravir 400 mg to gange dagligt (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)
Virusundertype Clade B	90 (85; 94)	89 (83; 93)	71 (65; 77)	59 (52; 65)
Non-Clade B	96 (87; 100)	91 (78; 97)	68 (54; 79)	70 (54; 82)
<b>Gennemsnitlig ændring af CD4-tal (95% CI), celler/mm<sup>3</sup></b>				
Alle patienter <sup>†</sup>	189 (174; 204)	163 (148; 178)	374 (345; 403)	312 (284; 339)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	196 (174; 219)	192 (169; 214)	392 (350; 435)	329 (293; 364)
≤ 100.000 kopier/ml	180 (160; 200)	134 (115; 153)	350 (312; 388)	294 (251; 337)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm <sup>3</sup>	170 (122; 218)	152 (123; 180)	304 (209; 399)	314 (242; 386)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	193 (169; 217)	175 (151; 198)	413 (360; 465)	306 (264; 348)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	190 (168; 212)	157 (134; 181)	358 (321; 395)	316 (272; 359)
Virusundertype Clade B	187 (170; 204)	164 (147; 181)	380 (346; 414)	303 (272; 333)
Non-Clade B	189 (153; 225)	156 (121; 190)	332 (275; 388)	329 (260; 398)

<sup>†</sup> Non-completer er lig med failure: Patienter, som stoppede før tid, beregnes derefter som failure. Antal patienter (%) med respons samt 95% konfidensinterval (CI) er opgivet.

<sup>‡</sup> Ved den prognostiske analyse blev virologisk svigt analyseret som "carry forward" for procent med henholdsvis < 50 og 400 kopier/ml. Til opgørelsen af gennemsnitlige CD4-ændringer blev *baseline*-carry-forward anvendt ved analyse af virologisk svigt.

Noter: Analysen er baseret på alle tilgængelige data.

Raltegravir og efavirenz blev administreret sammen med emtricitabin (+) tenofoviridisoproxilfumarat.

#### Behandlingsnaive voksne patienter (1.200 mg [2 x 600 mg] en gang dagligt)

ONCEMRK (randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret multicenterstudie; Protokol 292) vurderede sikkerhed og antiretroviral aktivitet af raltegravir 1.200 mg en gang dagligt + emtricitabin (+) tenofoviridisoproxilfumarat *versus* raltegravir 400 mg to gange dagligt i kombination med emtricitabin (+) tenofoviridisoproxilfumarat hos behandlingsnaive hiv-inficerede patienter med hiv-RNA > 1.000 kopier/ml. Randomisering blev stratificeret ved screening af hiv-RNA-koncentrationen (≤ 100.000 kopier/ml og > 100.000 kopier/ml) og ved hepatitis B- eller C-status (positiv eller negativ).

Patientdemografi (køn, alder og race) og karakteristika ved *baseline* var sammenlignelige for den gruppe, der fik raltegravir 1.200 mg en gang dagligt, og gruppen, der fik raltegravir 400 mg to gange dagligt.

#### Resultater af uge 48- og 96-analyserne

Med hensyn til det primære endepunkt var andelen af patienter, der opnåede hiv-RNA < 40 kopier/ml i uge 48, 472/531 (88,9%) i gruppen, der fik raltegravir 1.200 mg en gang dagligt, og 235/266 (88,3%) i gruppen, der fik raltegravir 400 mg to gange dagligt. Behandlingsdifferencen (raltegravir 1.200 mg en gang dagligt - raltegravir 400 mg to gange dagligt) var 0,5% med associeret 95% konfidensinterval (-4,2; 5,2), hvilket fastslog, at raltegravir 1.200 mg en gang dagligt er non-inferior til raltegravir 400 mg to gange dagligt.

Ved uge 96 var andelen af patienter, der opnåede hiv-RNA < 40 kopier/ml, 433/531 (81,5%) i den gruppe, der fik raltegravir 1.200 mg en gang dagligt og 213/266 (80,1%) i den gruppe, der fik raltegravir 400 mg to gange dagligt. Behandlingsdifferencen (raltegravir 1.200 mg en gang dagligt - raltegravir 400 mg to gange dagligt) var 1,5% med associeret 95% konfidensinterval (-4,4; 7,3).

Uge 48- og 96-resultaterne fra ONCEMRK fremgår af tabel 4.

**Tabel 4**  
**Effektresultater ved uge 48 og 96**

ONCEMRK-studiet	48 uger		96 uger	
	Raltegravir 600 mg (1.200 mg en gang dagligt) (N = 531)	Raltegravir 400 mg to gange dagligt (N = 266)	Raltegravir 600 mg (1.200 mg en gang dagligt) (N = 531)	Raltegravir 400 mg to gange dagligt (N = 266)

---

**Procent hiv-RNA < 40 kopier/ml (95 % CI)**

Alle patienter <sup>†</sup>	88,9 (85,9; 91,4)	88,3 (83,9; 91,9)	81,5 (78,0; 84,8)	80,1 (74,8; 84,7)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	86,7 (80,0; 91,8)	83,8 (73,4; 91,3)	84,7 (77,5; 90,3)	82,9 (72,0; 90,8)
≤ 100.000 kopier/ml	97,2 (94,9; 98,7)	97,7 (94,3; 99,4)	91,9 (88,5; 94,5)	93,0 (89,1; 97,1)
CD4-celletal ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup>	95,6 (93,2; 97,3)	94,5 (90,6; 97,1)	91,4 (88,3; 93,9)	92,2 (87,6; 95,5)
Virusundertype 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)

---

**Gennemsnitlig ændring i CD4-celletal (95 % CI), celler/mm<sup>3</sup>**

Alle patienter <sup>‡</sup>	232 (215; 249)	234 (213; 255)	262 (243; 280)	262 (236; 288)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	276 (245; 308)	256 (218; 294)	297 (263; 332)	281 (232; 329)
≤ 100.000 kopier/ml	214 (194; 235)	225 (199; 251)	248 (225; 270)	254 (224; 285)
CD4-celletal ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	209 (176; 243)	209 (172; 245)	239 (196; 281)	242 (188; 296)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	235 (216; 255)	238 (214; 262)	265 (245; 286)	265 (237; 294)
Virusundertype 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)

<sup>†</sup> Non-completer er lig med failure: Patienter, som stoppede før tid, beregnes derefter som failure. Antal patienter (%) med respons samt 95% konfidensinterval (CI) er opgivet.

<sup>‡</sup> Ved den prognostiske analyse blev virologisk svigt analyseret som "carry forward" for procent med < 40 kopier/ml. Til opgørelsen af gennemsnitlige CD4-ændringer blev *baseline*-carry-forward anvendt ved analyse af virologisk svigt.

Raltegravir 1.200 mg en gang dagligt og raltegravir 400 mg to gange dagligt blev administreret sammen med entricitabin (+) tenofoviridisoproxilfumarat.

---

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Som vist hos raske, frivillige forsøgspersoner, der fik en enkelt oral dosis raltegravir under faste, absorberes raltegravir hurtigt med  $t_{max}$  på cirka 3 timer efter dosering. I dosisintervallet 100 mg-1.600 mg øgede raltegravir AUC og  $C_{max}$  proportionalt med dosis. I dosisintervallet 100 mg-800 mg øgede raltegravir  $C_{12t}$  proportionalt med dosis, men dosisproportionaliteten var lidt mindre end for dosisintervallet 100 mg-1.600 mg.

Med dosering to gange dagligt opnåedes farmakokinetisk *steady state* hurtigt, cirka inden for de første 2 dage af doseringen. Der er kun beskeden eller ingen akkumulering i AUC og  $C_{max}$  samt kun tegn på let akkumulering i  $C_{12t}$ . Raltegravirs absolutte biotilgængelighed er ikke fastslået.

Raltegravir 1.200 mg en gang dagligt absorberes også hurtigt med median  $T_{max}$  ~1,5 til 2 timer i fastende tilstand og genererer en skarpere maksimal absorptionsværdi med en tendens til højere  $C_{max}$  i forhold til raltegravir to gange dagligt (1 x 400 mg tablet to gange dagligt). I forhold til raltegravir 400 mg formuleringen har raltegravir 600 mg formuleringen, der anvendes i doseringsregimet med 1.200 mg (2 x 600 mg) en gang dagligt, desuden højere relativ biotilgængelighed (med 21 til 66%). Efter absorption udviser begge formuleringer sammenlignelig systemisk farmakokinetik. Efter dosering med raltegravir 1.200 mg en gang dagligt hos patienterne var  $AUC_{0-24}$  ved *steady state* 53,7 t·µM,  $C_{24}$  var 75,6 nM, og median  $T_{max}$  var 1,50 timer.

Raltegravir 400 mg to gange dagligt kan administreres med eller uden mad. Raltegravir blev administreret uden hensyntagen til mad i de centrale sikkerheds- og effektstudier hos hiv-inficerede patienter. Administration af raltegravir i multiple doser efter et måltid med moderat fedtindhold påvirkede ikke raltegravirs AUC i klinisk relevant grad med en forhøjelse på 13% i forhold til faste. Raltegravirs  $C_{12t}$  var 66% højere, og  $C_{max}$  var 5% højere efter et måltid med moderat fedtindhold i forhold til faste. Administration af raltegravir efter et måltid med højt fedtindhold øgede AUC og  $C_{max}$  ca. 2 gange og øgede  $C_{12t}$  4,1 gange. Administration af raltegravir efter et fedtfattigt måltid reducerede AUC og  $C_{max}$  med henholdsvis 46% og 52%;  $C_{12t}$  var kun ubetydeligt ændret. Mad synes at øge den farmakokinetiske variabilitet i forhold til faste.

Raltegravir 600 mg tabletter (2 x 600 mg en gang dagligt) kan administreres med eller uden mad. Et enkelt-dosisstudie af effekt af fødeindtagelse viste, at en dosis på 1.200 mg en gang dagligt havde en sammenlignelig eller mindre effekt på fødeindtagelsen, når den blev undersøgt efter et måltid med højt fedtindhold og efter et måltid med lavt fedtindhold, sammenlignet med en dosis på 400 mg to gange dagligt. Administration af et måltid med lavt fedtindhold sammen med raltegravir 1.200 mg en gang dagligt medførte et fald på 42% i  $AUC_{0-last}$ , et fald på 52% i  $C_{max}$  og et fald på 16% i  $C_{24t}$ . Administration af et måltid med højt fedtindhold medførte en stigning på 1,9% i  $AUC_{0-last}$ , et fald på 28% i  $C_{max}$  og et fald på 12% i  $C_{24t}$ .

Totalt blev der observeret betydelig variabilitet i raltegravirs farmakokinetik. For det observerede  $C_{12t}$  i BENCHMRK 1 og 2 var variationskoefficienten (CV) for den inter-individuelle variabilitet = 212% og CV for den intra-individuelle variabilitet = 122%. Årsager til variabiliteten kan omfatte forskelle i samtidig administration af mad og medicin.

### Fordeling

Raltegravir er bundet ca. 83% bundet til det humane plasmaprotein i koncentrationsområdet 2-10  $\mu$ M. Raltegravir passerede uden besvær placenta hos rotter, men penetrerede ikke blod-hjernebarrieren i væsentlig grad.

I to studier med hiv-1-inficerede patienter, som fik raltegravir 400 mg to gange dagligt, blev raltegravir hurtigt påvist i cerebrospinalvæsken. I det ene studie (n = 18) var den gennemsnitlige koncentration i cerebrospinalvæsken 5,8% (interval: 1 til 53,5%) af den tilsvarende plasmakoncentration. I det andet studie (n = 16) var den gennemsnitlige koncentration i cerebrospinalvæsken 3% (interval: 1 til 61%) af den tilsvarende plasmakoncentration. Disse gennemsnitlige mængdeforhold er ca. 3-6 gange lavere end den frie fraktion af raltegravir i plasma.

### Biotransformation og udskillelse

Den tilsyneladende terminale halveringstid for raltegravir er ca. 9 timer med en kortere  $\alpha$ -fase halveringstid (~1 time), der udgør det meste af AUC. Efter administration af en oral dosis radiomærket raltegravir udskiltes henholdsvis cirka 51% og 32% af dosen i fæces og urin. I fæces var kun raltegravir til stede, hvoraf størstedelen sandsynligvis stammer fra hydrolyse af raltegravir-glucuronid udskilt i galden, som det sås i de prækliniske arter. To komponenter, nemlig raltegravir og raltegravir-glucuronid, blev påvist i urinen og udgjorde henholdsvis cirka 9% og 23% af dosen. Den største cirkulerende enhed var raltegravir, som repræsenterede cirka 70% af den samlede radioaktivitet. Den resterende radioaktivitet i plasma udgjordes af raltegravir-glucuronid. Studier med anvendelse af isoformselektive kemiske hæmmere og UDP-glucuronosyltransferaser (UGT) udtrykt via cDNA viser, at UGT1A1 er det enzym, der hovedsageligt er ansvarligt for dannelsen af raltegravir-glucuronid. Data indikerer således, at raltegravirs væsentligste clearance-mekanisme hos mennesker er UGT1A1-medieret glucuronidering.

#### *UGT1A1-polymorfisme*

I en sammenligning af 30 forsøgspersoner med \*28/\*28 genotype med 27 forsøgspersoner med vildtype genotype var den geometriske middelværdi (90% CI) af AUC 1,41 (0,96; 2,09) og den geometriske middelværdi af  $C_{12t}$  var 1,91 (1,43; 2,55). Dosisjustering anses ikke for at være nødvendig hos patienter med nedsat UGT1A1-aktivitet pga. genetisk polymorfisme.

### Særlige populationer

#### *Pædiatrisk population*

Baseret på et sammenlignende formuleringstudie hos raske voksne frivillige har tyggetabletten og granulatet til oral suspension en højere oral biotilgængelighed sammenlignet med 400 mg tabletten. I dette studie førte administration af tyggetabletten sammen med et måltid med højt fedtindhold til et gennemsnitligt fald på 6% i AUC, 62% fald i  $C_{max}$  og 188% stigning i  $C_{12t}$  sammenlignet med administration under faste. Administration af tyggetabletten sammen med et måltid med højt

fedtindhold påvirker ikke raltegravirs farmakokinetik i klinisk betydningsfuld grad, og tyggetabletten kan administreres uden hensyn til mad. Madens indvirkning på granulatet til oral suspension er ikke undersøgt.

Tabel 5 viser de farmakokinetiske parametre for 400 mg tablettten, tyggetabletten og granulatet til oral suspension ud fra kropsvægt.

**Tabel 5**  
**Raltegravirs farmakokinetiske parametre IMPAACT P1066 efter administration af doser i pkt. 4.2 (eksklusive nyfødte)**

Kropsvægt	Formulering	Dosis	N*	Geometrisk middelværdi (%CV†) AUC <sub>0-12t</sub> (µM•t)	Geometrisk middelværdi (%CV†) C <sub>12t</sub> (nM)
≥25 kg	Filmovertrukken tablet	400 mg to gange dagligt	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Tyggetablet	Vægtbaseret dose- ring, se doseringstabellerne for tyggetabletten	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 til under 25 kg	Tyggetablet	Vægtbaseret dose- ring, se doseringstabellerne for tyggetabletten	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 til under 20 kg	Oral suspension	Vægtbaseret dose- ring, se doseringstabellen for granulat til oral suspension	19	24,5 (43%)	113 (69%)

\*Antal patienter med intensive farmakokinetiske resultater ved den anbefalede slutdosis.  
†Geometrisk variationskoefficient.

#### *Ældre*

Alder havde ingen klinisk relevant effekt på raltegravirs farmakokinetik i den aldersgruppe, som blev undersøgt med raltegravir 400 mg to gange dagligt. Alder havde ingen klinisk relevant effekt på raltegravirs farmakokinetik i den aldersgruppe, som blev undersøgt i ONCEMRK med raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) en gang dagligt.

#### *Køn, race, etnicitet og kropsvægt*

Der var ingen klinisk betydningsfulde farmakokinetiske forskelle på grund af køn, race, etnicitet eller kropsvægt hos voksne for raltegravir 400 mg to gange dagligt, og ingen klinisk relevant effekt på raltegravirs farmakokinetik blev fastsat. For raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) en gang dagligt viste den farmakokinetiske populationsanalyse også, at indvirkningen af køn, race, etnicitet og kropsvægt ikke er klinisk relevant.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Renal clearance af uomdannet lægemiddel er en ubetydelig eliminationsvej. Hos voksne var der ingen klinisk betydningsfulde farmakokinetiske forskelle mellem patienter med svært nedsat nyrefunktion og raske personer (se pkt. 4.2 i produktresuméet for 400 mg to gange dagligt tablettten). Da det ikke vides, i hvor høj grad raltegravir er dialyserbart, bør dosering undgås før en dialysesession. Der er ikke udført studier af nedsat nyrefunktion med raltegravir 1.200 mg en gang dagligt, men på basis af resultaterne med 400 mg to gange dagligt tablettten, forventes der ingen klinisk betydningsfuld effekt.

#### *Nedsat leverfunktion*

Raltegravir elimineres primært ved glucuronidering i leveren. Hos voksne var der ingen klinisk betydningsfulde farmakokinetiske forskelle mellem patienter med moderat leverinsufficiens og raske personer. Effekten af svær leverinsufficiens på raltegravirs farmakokinetik er ikke undersøgt (se

pkt. 4.2 og 4.4 i produktresuméet for 400 mg to gange dagligt tabletten). Der er ikke udført studier af nedsat leverfunktion med raltegravir 1.200 mg en gang dagligt, men på basis af resultaterne med 400 mg to gange dagligt tabletten, forventes der ingen klinisk betydningsfuld effekt for let eller moderat nedsat leverfunktion.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er udført non-kliniske toksikologistudier, inklusive konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, udviklingstoksicitet og juvenil toksicitet med raltegravir hos mus, rotter, hunde og kaniner. Virkninger med eksponeringsniveauer, der ligger tilstrækkeligt over de kliniske eksponeringsniveauer, tyder ikke på speciel risiko for mennesker.

#### Mutagenicitet

Der blev ikke observeret tegn på mutagenicitet eller genotoksicitet i *in vitro*-mikrobielle mutagentest (Ames' test), *in vitro*-alkaliske elueringsbestemmelser for DNA-beskadigelse og *in vitro*- og *in vivo*-kromosomafvigelsesstudier.

#### Karcinogenicitet

Et karcinogenicitetsstudie med raltegravir i mus viste ikke karcinogent potentiale. Ved det højeste dosisniveau, 400 mg/kg/dag i hunmus og 250 mg/kg/dag i hanmus, var den systemiske eksponering sammenlignelig med eksponeringen ved kliniske doser på 1.200 mg en gang dagligt. Hos rotter blev der identificeret tumorer (planocellulært karcinom) i næsen/nasopharynx ved doser på 300 og 600 mg/kg/dag hos hunrotter og 300 mg/kg/dag hos hanrotter. Denne neoplasi kan være opstået ud fra lokal aflejring og/eller aspiration af lægemiddelstoffet i næsens/nasopharynx slimhinder under dosering via oral sonde og efterfølgende kronisk irritation og inflammation; dette er sandsynligvis af begrænset relevans for den tilsigtede kliniske anvendelse. Ved NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) var den systemiske eksponering sammenlignelig med eksponeringen ved kliniske doser på 1.200 mg en gang dagligt. Genotoksikologiske standardstudier til evaluering af mutagenicitet og klastogenicitet var negative.

#### Udviklingstoksicitet

Raltegravir var ikke teratogent i studierne af udviklingstoksicitet hos rotter og kaniner. En lille stigning i forekomsten af overtallige ribben, en variant i den normale udviklingsproces, blev set i rottefostre fra moderdyr, der havde været eksponeret for raltegravir i doser, der var cirka 4,4 gange højere end human eksponering ved den anbefalede humane dosis baseret på AUC<sub>0-24 t</sub>. Der blev ikke observeret indvirkning på udviklingen ved eksponering, der var 3,4 gange højere end human eksponering ved den anbefalede humane dosis. Der blev ikke observeret lignende fund hos kaniner.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

#### Tabletterne

- Mikrokrystallinsk cellulose
- Hypromellose 2910
- Magnesiumstearat
- Croscarmellosenatrium

### Filmovertræk

- Lactosemonohydrat
- Hypromellose 2910
- Titaniumdioxid
- Triacetin
- Gul jernoxid
- Sort jernoxid

Tabletten kan også indeholde en spormængde af carnaubavoks.

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Hold flasken tæt tillukket og behold tørremidlet i flasken for at beskytte mod fugt.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Højdensitetspolyethylen (HDPE) flaske med børnesikker polypropylenlukning, forsegling og silicagel-tørremiddel.

Der findes to pakningsstørrelser: 1 flaske med 60 tabletter og en multipakning med 180 tabletter (3 flasker med 60 tabletter i hver).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/436/006  
EU/1/07/436/007

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. december 2007  
Dato for seneste fornyelse: 14. maj 2014



## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

ISENTRESS 25 mg tyggetabletter  
ISENTRESS 100 mg tyggetabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tyggetablet indeholder 25 mg raltegravir (som kalium).  
Hver tyggetablet indeholder 100 mg raltegravir (som kalium).

### Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på 25 mg

Hver tyggetablet indeholder op til: 0,54 mg fructose, 0,47 mg aspartam (E 951), 3,5 mg saccharose og 1,5 mg sorbitol (E 420).

### Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på 100 mg

Hver tyggetablet indeholder op til: 1,07 mg fructose, 0,93 mg aspartam (E 951), 7 mg saccharose og 2,9 mg sorbitol (E 420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Tyggetablet

### Tyggetablet 25 mg

Lysegul, rund tyggetablet med MSD-virksomhedslogo på den ene side og "473" på den anden side.

### Tyggetablet 100 mg

Lys orange, oval tyggetablet med delekærv på begge sider, præget med MSD-virksomhedslogo og "477" på den ene side og ingen prægning på den anden side.

Tabletten kan deles i to lige store doser af 50 mg.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

ISENTRESS er, i kombination med andre antiretrovirale lægemidler, indiceret til behandling af infektion med humant immundefekt-virus (hiv-1) (se pkt. 4.2, 4.4, 5.1 og 5.2).

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør initieres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

#### Dosering

ISENTRESS bør anvendes i kombination med andre aktive antiretrovirale behandlinger (ARTer) (se pkt. 4.4 og 5.1).

Maksimal dosis for tyggetabletten er 300 mg to gange dagligt.

Da formuleringerne har forskellige farmakokinetiske profiler, bør hverken tyggetabletterne eller granulatet til oral suspension erstatte 400 mg tabletten eller 600 mg tabletten (se pkt. 5.2).

Tyggetabletterne og granulatet til oral suspension er ikke undersøgt hos hiv-inficerede unge (12-18 år) eller voksne.

### Pædiatrisk population

Maksimal vægtbaseret dosis af tyggetabletten til børn, der vejer mindst 11 kg, er 300 mg to gange dagligt som specificeret i tabel 1 og 2. Tyggetabletterne fås i 25 mg og 100 mg med delekærv. Se pkt. 5.2 vedrørende de begrænsede data, som doseringsanbefalingerne er baseret på.

**Tabel 1**

**Anbefalet dosis\* for ISENTRESS tyggetabletter til pædiatriske patienter, der vejer under 25 kg**

Kropsvægt (kg)	Dosis	Antal tyggetabletter
25 til under 28	150 mg to gange dagligt	1,5 x 100 mg <sup>†</sup> to gange dagligt
28 til under 40	200 mg to gange dagligt	2 x 100 mg to gange dagligt
Mindst 40	300 mg to gange dagligt	3 x 100 mg to gange dagligt

\*Den vægtbaserede doseringsanbefaling for tyggetabletten er baseret på ca. 6 mg/kg/dosis to gange dagligt (se pkt. 5.2).  
<sup>†</sup>100 mg tyggetabletten kan deles i to lige store doser på 50 mg. Deling af tabletterne bør dog så vidt muligt undgås.

Børn, som er mindst 4 uger gamle og vejer mindst 3 kg til under 25 kg: Vægtbaseret dosering som specificeret i tabel 2.

Til patienter, der vejer mellem 11 og 20 kg, kan enten tyggetabletten eller den orale suspension anvendes som specificeret i tabel 2. Patienterne kan anvende den orale suspension så længe deres vægt ligger under 20 kg. Se tabel 2 for relevant dosering (se pkt. 5.1).

**Tabel 2**

**Anbefalet dosis\* for ISENTRESS granulat til oral suspension og tyggetabletter til pædiatriske patienter, som er mindst 4 uger gamle og vejer 3 til 25 kg**

Kropsvægt (kg)	Volumen (dosis) af suspension, der skal administreres	Antal tyggetabletter
3 til under 4	2,5 ml (25 mg) to gange dagligt	
4 til under 6	3 ml (30 mg) to gange dagligt	
6 til under 8	4 ml (40 mg) to gange dagligt	
8 til under 11	6 ml (60 mg) to gange dagligt	
11 til under 14 <sup>†</sup>	8 ml (80 mg) to gange dagligt	3 x 25 mg to gange dagligt
14 til under 20 <sup>†</sup>	10 ml (100 mg) to gange dagligt	1 x 100 mg to gange dagligt
20 til under 25		1,5 x 100 mg <sup>‡</sup> to gange dagligt

\* Den vægtbaserede doseringsanbefaling for tyggetabletten og den orale suspension i 10 ml vand er baseret på ca. 6 mg/kg/dosis to gange dagligt (se pkt. 5.2).  
<sup>†</sup> Ved en vægt på mellem 11 og 20 kg kan begge formuleringer anvendes.  
Bemærk: Tyggetabletten fås som 25 mg og 100 mg tabletter.  
<sup>‡</sup> 100 mg tyggetabletten kan deles i to lige store doser på 50 mg.  
Deling af tabletterne bør dog så vidt muligt undgås.

Der foreligger ingen data for nyfødte, der er født for tidligt. Anvendelse af ISENTRESS frarådes hos nyfødte, der er født for tidligt.

Patienterne skal have at vide, at de skal overholde de planlagte aftaler, da doseringen af ISENTRESS skal justeres, efterhånden som barnet vokser.

Yderligere tilgængelige formuleringer og styrker:

ISENTRESS fås også som en 400 mg tablet og som granulat til oral suspension. Se produktresuméerne for 400 mg tabletten og granulatet til oral suspension for yderligere oplysninger om dosering.

Raltegravirs sikkerhed og virkning hos for tidligt fødte børn (gestationsalder <37 uger) og nyfødte med lav fødselsvægt (<2.000 g) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data for denne population, og der kan ikke gives doseringsanbefalinger.

ISENTRESS fås også til voksne og pædiatriske patienter (som vejer mindst 40 kg), som en 600 mg tablet, der skal administreres som 1.200 mg en gang dagligt (to 600 mg tabletter) til behandlingsnaive patienter eller til patienter, som var virologisk supprimerede på et initialt regime med ISENTRESS 400 mg to gange dagligt. Se produktresuméet for 600 mg tableten for yderligere oplysninger om dosering.

#### *Ældre*

Der foreligger kun begrænset information om brugen af raltegravir til ældre patienter (se pkt. 5.2). ISENTRESS bør derfor anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Raltegravirs sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med svær tilgrundliggende leversygdom. Derfor bør ISENTRESS anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### Administration

Oral anvendelse.

ISENTRESS tyggetabletter kan administreres med eller uden mad (se pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Generelt

Patienterne bør informeres om, at antiretroviral behandling hverken kan helbrede hiv eller er bevist at kunne forhindre overførsel af hiv til andre via blod.

Raltegravir har en relativt lav genetisk barriere mod resistens. Derfor bør raltegravir, når det er muligt, administreres sammen med to andre aktive ART'er for at minimere potentialet for virologisk svigt og udvikling af resistens (se pkt. 5.1).

Ved behandling af naive patienter er anvendelse af raltegravir, på basis af kliniske studiedata, begrænset til anvendelse i kombination med to NRTI'er (emtricitabin og tenofoviridisoproxilfumarat).

#### Depression

Der er rapporteret om depression, herunder selvmordstanker og -adfærd, især hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen. Forsigtighed bør udvises hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen.

#### Nedsat leverfunktion

Raltegravirs sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med svær tilgrundliggende leversygdom. Derfor bør raltegravir anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med leverdysfunktion, herunder kronisk hepatitis, har øget hyppighed af unormal leverfunktion under den antiretrovirale kombinationsbehandling og bør monitoreres i henhold til gældende praksis. Hvis der er tegn på forværring af leversygdommen hos disse patienter, bør det overvejes at afbryde eller stoppe behandlingen.

Patienter med kronisk hepatitis B eller C, der har fået antiretroviral kombinationsbehandling, har større risiko for at få svære og potentielt letale leverbivirkninger.

### Osteonekrose

Selvom ætiologien anses for at være multifaktoriel (inklusive kortikosteroid anvendelse, alkoholforbrug, svær immunsuppression, højere BMI), er tilfælde af osteonekrose blevet observeret især blandt patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinationsbehandling. Patienterne bør tilrådes at søge lægehjælp ved ledsmerter, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

### Immunreaktiveringssyndrom

Blandt hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomerne. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første uger eller måneder efter initiering af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og pneumoni forårsaget af *pneumocystis jiroveci* (tidligere kendt som *pneumocystis carinii*). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling initieres efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

### Antacida

Administration af raltegravir sammen med aluminium- og magnesiumholdige antacida medførte nedsat plasmakoncentration af raltegravir. Samtidig administration af raltegravir og aluminium- og/eller magnesiumholdige antacida frarådes (se pkt. 4.5).

### Rifampicin

Forsigtighed bør udvises, når raltegravir administreres sammen med stærke inducere af uridindiphosphat glucuronyltransferase (UGT) 1A1 (f.eks. rifampicin). Rifampicin reducerer raltegravirs plasmakoncentrationer; indvirkningen på raltegravirs virkning er ukendt. Hvis samtidig administration med rifampicin er uundgåelig, kan en dobbelt dosis raltegravir dog overvejes hos voksne. Der foreligger ingen data til vejledning for samtidig administration af raltegravir og rifampicin hos patienter under 18 år (se pkt. 4.5).

### Myopati og rabdomyolyse

Myopati og rabdomyolyse har været rapporteret. Anvendes med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft myopati eller rabdomyolyse eller er prædisponerede herfor, inklusive andre lægemidler, der er associeret med disse tilstande (se pkt. 4.8).

### Alvorlige hud- og overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige, potentielt livstruende og letale hudreaktioner, herunder tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er rapporteret hos patienter, der tager raltegravir, i de fleste

tilfælde sammen med andre lægemidler, der associeres med disse reaktioner. Der er også rapporteret om overfølsomhedsreaktioner, som var karakteriseret ved udslæt, konstitutionelle fund og nogle gange organ dysfunktion inklusive leversvigt. Raltegravir og andre mistænkte lægemidler skal seponeres omgående, hvis der opstår tegn eller symptomer på alvorlige hud- eller overfølsomhedsreaktioner (inklusive, men ikke begrænset til, alvorligt udslæt eller udslæt med feber, generel utilpashed, træthed, muskel- eller ledsmerter, blærer, sår i munden, konjunktivitis, ansigtsødem, hepatitis, eosinofili, angioødem). Klinisk status inklusive leveraminotransferaser bør monitoreres og hensigtsmæssig behandling initieres. Forhalet seponering af raltegravir eller andre mistænkte lægemidler efter optræden af alvorligt udslæt kan resultere i en livstruende reaktion.

### Udslæt

Udslæt forekom hyppigere hos behandlingserfarne patienter, der fik behandlingsregimer med raltegravir og darunavir, end hos patienter, der fik raltegravir uden darunavir eller darunavir uden raltegravir (se pkt. 4.8).

### Tyggetabletter 25 mg

#### Fructose

Dette lægemiddel indeholder fructose op til 0,54 mg pr. tablet.  
Fructose kan skade tænderne.

#### Sorbitol

Dette lægemiddel indeholder sorbitol (E 420) op til 1,5 mg pr. tablet.  
Ved lægemidler til oral brug kan sorbitol påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig.

#### Aspartam

Dette lægemiddel indeholder aspartam (E 951), en phenylalaninkilde. Hver 25 mg tyggetablet indeholder op til 0,47 mg aspartam, svarende til op til 0,05 mg phenylalanin. Det kan være skadeligt for patienter med phenylketonuri.

#### Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

#### Saccharose

Dette lægemiddel indeholder op til 3,5 mg saccharose i hver 25 mg tyggetablet.  
Kan være skadeligt for tænderne.  
Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

### Tyggetabletter 100 mg

#### Fructose

Dette lægemiddel indeholder fructose op til 1,07 mg pr. tablet.  
Fructose kan skade tænderne.

### Sorbitol

Dette lægemiddel indeholder sorbitol (E 420) op til 2,9 mg pr. tablet.

Ved lægemidler til oral brug kan sorbitol påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig.

### Aspartam

Dette lægemiddel indeholder aspartam (E 951), en phenylalaninkilde. Hver 100 mg tyggetablet indeholder op til 0,93 mg aspartam, svarende til op til 0,10 mg phenylalanin. Det kan være skadeligt for patienter med phenylketonuri.

### Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### Saccharose

Dette lægemiddel indeholder op til 7 mg saccharose i hver 100 mg tyggetablet.

Kan være skadeligt for tænderne.

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*In vitro*-studier indikerer, at raltegravir ikke er et substrat for CYP-enzymen, ikke hæmmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A, ikke hæmmer UDP-glucuronosyltransferaserne (UGT) 1A1 og 2B7, ikke inducerer CYP3A4 og ikke hæmmer P-glykoproteinmedieret transport. Baseret på disse data forventes raltegravir ikke at påvirke farmakokinetikken af lægemidler, der er substrater for disse enzymer eller P-glykoprotein.

Baseret på *in vitro*- og *in vivo*-studier elimineres raltegravir hovedsageligt ved metabolisme via UGT1A1-medieret glucuronidering.

Der er observeret betydelig inter- og intra-individuel variabilitet i raltegravirs farmakokinetik.

### Raltegravirs virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Raltegravir havde i interaktionsstudier ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af etravirin, maraviroc, tenofovirdisoproxilfumarat, hormonel kontraktion, methadon, midazolam eller boceprevir.

I nogle studier medførte samtidig administration af raltegravir og darunavir et beskedent fald i darunavirs plasmakoncentration; mekanismen for denne virkning er ukendt. Raltegravirs virkning på darunavirs plasmakoncentration synes dog ikke at være klinisk relevant.

### Andre lægemidlers virkning på raltegravirs farmakokinetik

Forudsat at raltegravir primært metaboliseres via UGT1A1, bør der udvises forsigtighed, når raltegravir administreres sammen med potente inducere af UGT1A1 (f.eks. rifampicin). Rifampicin reducerer plasmakoncentrationen af raltegravir; indvirkningen på raltegravirs virkning er ukendt. Hvis samtidig administration med rifampicin er uundgåelig, kan en dobbelt dosis raltegravir dog overvejes hos voksne. Der foreligger ingen data til vejledning for samtidig administration af raltegravir og rifampicin hos patienter under 18 år (se pkt. 4.4). Indvirkningen af andre stærke inducere af lægemiddelmetaboliserende enzymer, såsom phenytoin og phenobarbital, på UGT1A1 er ukendt.

Mindre potente inducere (f.eks. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoider, perikon, pioglitazon) kan anvendes sammen med den anbefalede dosis raltegravir.

Administration af raltegravir sammen med lægemidler, der er kendt som potente UGT1A1-hæmmere (f.eks. atazanavir), kan øge raltegravirs plasmakoncentrationer. Mindre potente UGT1A1-hæmmere (f.eks. indinavir, saquinavir) kan også øge raltegravirs plasmakoncentration, men i mindre grad end atazanavir. Desuden kan tenofovirdisoproxilfumarat øge raltegravirs plasmakoncentrationer, men mekanismen for denne effekt er ukendt (se tabel 3). En stor del af patienterne i de kliniske studier fik atazanavir og/eller tenofovirdisoproxilfumarat, og begge lægemidler medførte stigning i raltegravirs plasmakoncentrationer i de optimerede baggrundsregimer. Den sikkerhedsprofil, der blev observeret hos patienter, som fik atazanavir og/eller tenofovirdisoproxilfumarat, var sædvanligvis den samme som sikkerhedsprofilen hos patienter, der ikke fik disse lægemidler. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig.

Samtidig administration af raltegravir og antacida, der indeholder divalente metalkationer, kan reducere absorptionen af raltegravir på grund af kelation, hvilket medfører et fald i raltegravirs plasmakoncentration. Indtagelse af aluminium og magnesiumholdige antacida inden for 6 timer af administration af raltegravir reducerede raltegravirs plasmakoncentration væsentligt. Administration af raltegravir sammen med aluminium- og/eller magnesiumholdige antacida frarådes derfor. Samtidig administration af raltegravir og et calciumcarbonatholdigt antacidum reducerede raltegravirs plasmakoncentration; denne interaktion anses dog ikke for klinisk relevant. Når raltegravir administreres sammen med calciumcarbonat-holdige antacida, er dosisjustering derfor ikke påkrævet.

Samtidig administration af raltegravir og andre lægemidler, der øger pH i mavesækken (f.eks. omeprazol og famotidin), kan øge absorptionen af raltegravir og resultere i øget plasmakoncentration af raltegravir (se tabel 3). Sikkerhedsprofilen for subgruppen af patienter i fase III, som tog protonpumpehæmmere eller H<sub>2</sub>-antagonister, var den samme som hos dem, der ikke tog disse lægemidler mod for meget mavesyre. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig ved anvendelse sammen med protonpumpehæmmere eller H<sub>2</sub>-antagonist.

Alle interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**Tabel 3**  
**Farmakokinetiske interaktionsdata hos voksne**

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion (mekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<b>ANTIRETROVIRALE LÆGEMIDLER</b>		
<i>Proteasehæmmere (PI)</i>		
<b>atazanavir /ritonavir</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↑41% raltegravir C <sub>12t</sub> ↑77% raltegravir C <sub>max</sub> ↑24%  (UGT1A1-hæmning)	Dosisjustering af raltegravir er ikke nødvendig for.
<b>tipranavir /ritonavir</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓24% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓55% raltegravir C <sub>max</sub> ↓18%  (UGT1A1-induktion)	Dosisjustering af raltegravir er ikke nødvendig.



<b>Lægemidler i henhold til terapeutisk område</b>	<b>Interaktion</b> (mekanisme, hvis kendt)	<b>Anbefalinger vedrørende samtidig administration</b>
<i>Non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere (NNRTI'er)</i>		
<b>efavirenz</b> (raltegravir 400 mg enkeltdosis)	raltegravir AUC ↓36% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓21% raltegravir C <sub>max</sub> ↓36%  (UGT1A1-induktion)	Dosisjustering af raltegravir er ikke nødvendig.
<b>etravirin</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓10% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓34% raltegravir C <sub>max</sub> ↓11%  (UGT1A1-induktion)  etravirin AUC ↑10% etravirin C <sub>12t</sub> ↑17% etravirin C <sub>max</sub> ↑4%	Dosisjustering af raltegravir eller etravirin er ikke nødvendig.
<i>Nukleoside/tide reverse transkriptasehæmmere</i>		
<b>tenofovirdisoproxilfumarat</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↑49% raltegravir C <sub>12t</sub> ↑3% raltegravir C <sub>max</sub> ↑64%  (interaktionsmekanisme ukendt)  tenofovir AUC ↓10% tenofovir C <sub>24t</sub> ↓13% tenofovir C <sub>max</sub> ↓23%	Dosisjustering af raltegravir eller tenofovirdisoproxilfumarat er ikke nødvendig.
<i>CCR5-hæmmere</i>		
<b>maraviroc</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓37% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓28% raltegravir C <sub>max</sub> ↓33%  (interaktionsmekanisme ukendt)  maraviroc AUC ↓14% maraviroc C <sub>12t</sub> ↓10% maraviroc C <sub>max</sub> ↓21%	Dosisjustering af raltegravir eller maraviroc er ikke nødvendig.
<b>LÆGEMIDLER MOD HCV</b>		
<i>NS3/4A proteasehæmmere (PI)</i>		
<b>boceprevir</b> (raltegravir 400 mg enkeltdosis)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 25% raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 11%  (interaktionsmekanisme ukendt)	Dosisjustering af raltegravir eller boceprevir er ikke nødvendig.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion (mekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<b>ANTIMIKROBIELLE LÆGEMIDLER</b>		
<i>Svampemidler</i>		
<b>rifampicin</b> (raltegravir 400 mg enkelt dosis)	raltegravir AUC ↓40% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓61% raltegravir C <sub>max</sub> ↓38%  (UGT1A1-induktion)	Rifampicin reducerer raltegravirs plasmakoncentration. Hvis samtidig administration med rifampicin er uundgåelig, kan en dobbelt dosis raltegravir overvejes. (se pkt. 4.4).
<b>SEDATIVA</b>		
<b>midazolam</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	midazolam AUC ↓8% midazolam C <sub>max</sub> ↑3%	Dosisjustering af raltegravir eller midazolam er ikke nødvendig.  Disse resultater indikerer, at raltegravir ikke inducerer eller hæmmer CYP3A4, og raltegravir forventes således ikke at påvirke farmakokinetikken af de lægemidler, som er CYP3A4-substrater.
<b>ANTACIDA INDEHOLDENDE METALKATIONER</b>		
<b>antacidum med aluminium- og magnesiumhydroxid</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓49% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓63% raltegravir C <sub>max</sub> ↓44%  <u>2 timer før raltegravir</u> raltegravir AUC ↓51% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓56% raltegravir C <sub>max</sub> ↓51%  <u>2 timer efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓30% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓57% raltegravir C <sub>max</sub> ↓24%  <u>6 timer før raltegravir</u> raltegravir AUC ↓13% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓50% raltegravir C <sub>max</sub> ↓10%  <u>6 timer efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓11% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓49% raltegravir C <sub>max</sub> ↓10%  (kelation med metalkation)	Antacida med aluminium og magnesium nedsætter raltegravirs plasmakoncentration. Administration af raltegravir sammen med aluminium- og/eller magnesiumholdige antacida frarådes.
<b>antacidum med calciumcarbonat</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓55% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓32% raltegravir C <sub>max</sub> ↓52%  (kelation med metalkation)	Dosisjustering af raltegravir er ikke nødvendig.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion (mekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<b>ANDRE METALKATIONER</b>		
<b>jernsalte</b>	Forventet: Raltegravir AUC ↓  (kelation med metalkation)	Ved samtidig administration forventes jernsalte at nedsætte raltegravirs plasmakoncentration; hvis jernsalte tages med mindst to timer mellem administration af raltegravir og jernsalte, kan denne virkning begrænses.
<b>H<sub>2</sub>-BLOKKERE OG PROTONPUMPEHÆMMERE</b>		
<b>omeprazol</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C <sub>12t</sub> ↑ 24% raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 51%  (øget opløselighed)	Dosisjustering af raltegravir er ikke nødvendig.
<b>famotidin</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C <sub>12t</sub> ↑ 6% raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 60%  (øget opløselighed)	Dosisjustering af raltegravir er ikke nødvendig.
<b>HORMONEL ANTIKONCEPTION</b>		
<b>Ethinylestradiol</b> <b>Norelgestromin</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	Ethinylestradiol AUC ↓ 2% Ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 6% Norelgestromin AUC ↑ 14% Norelgestromin C <sub>max</sub> ↑ 29%	Dosisjustering af raltegravir eller hormonelle antikonceptionsmidler (østrogen- og/eller progesteronbaserede) er ikke nødvendig.
<b>OPIOIDANALGETIKA</b>		
<b>methadon</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	methadon AUC ↔ methadon C <sub>max</sub> ↔	Dosisjustering af raltegravir eller methadon er ikke nødvendig.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Der er ingen data for anvendelse af raltegravir tyggetabletter til gravide kvinder. Data fra anvendelse af raltegravir hos et stort antal gravide kvinder med eksponering for raltegravir 400 mg to gange dagligt i første trimester (mere end 1.000 prospektive graviditeter) indikerer ingen misdannende toksicitet. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Data fra anvendelse af raltegravir hos et begrænset antal gravide kvinder med eksponering for raltegravir 400 mg to gange dagligt i andet og/eller tredje trimester (mellem 300-1.000 prospektive graviditeter) indikerer ingen øget risiko for føtal/neonatal toksicitet.

Raltegravir tyggetabletter må kun anvendes under graviditet, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret. Se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger.

### *Antiretroviralt graviditetsregister*

Der er oprettet et antiretroviralt graviditetsregister med henblik på monitorering af maternelle/føtale resultater fra patienter, der uforvarende har fået raltegravir under graviditeten. Læger opfordres til at registrere patienterne i dette register.

Generelt ved beslutning om anvendelse af antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv-infektion hos gravide for dermed at reducere risikoen for vertikal overførsel af hiv til det nyfødte barn bør data både fra dyreforsøg og klinisk erfaring hos gravide tages i betragtning for at kunne beskrive sikkerheden for fostret.

### Amning

Raltegravir/metaboliter udskilles i human mælk i så stor en mængde, at en påvirkning af ammede nyfødte/spædbørn er sandsynlig. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at raltegravir/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

### Fertilitet

Der er ikke set virkning på fertiliteten hos han- og hunrotter ved doser på op til 600 mg/kg/dag, hvilket resulterede i en eksponering, der var 3 gange højere end eksponeringen ved den anbefalede dosis til mennesker.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er blevet rapporteret om svimmelhed hos nogle patienter under behandling med regimer, der indeholdt raltegravir. Svimmelhed kan påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

## **4.8 Bivirkninger**

### Opsummering af sikkerhedsprofilen

I randomiserede kliniske studier blev raltegravir 400 mg administreret to gange dagligt i kombination med faste regimer eller optimerede baggrundsbehandlingsregimer til behandlingsnaive (N=547) og behandlingserfarne (N=462) voksne i op til 96 uger. Yderligere 531 behandlingsnaive voksne havde fået raltegravir 1.200 mg en gang dagligt sammen med emtricitabin og tenofoviridisoproxilfumarat i op til 96 uger. Se pkt. 5.1.

De hyppigst rapporterede bivirkninger under behandling var hovedpine, kvalme og abdominalsmerter. De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger var immunreaktiveringssyndrom og udslæt. Hyppigheden for seponering af raltegravir på grund af bivirkninger var 5% eller mindre i kliniske studier.

Bivirkningen rbdomyolyse blev rapporteret med hyppigheden ikke almindelig i forbindelse med brug af raltegravir 400 mg to gange dagligt efter markedsføring.

### Bivirkningstabel

De kliniske bivirkninger, som investigatorerne anså for at være relateret til raltegravir (alene eller i kombination med anden ART), samt bivirkninger opstået i forbindelse med brug efter markedsføring, er nævnt nedenfor i henhold til systemorganklasse. Hyppighed er defineret som almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hypighed</b>	<b>Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombination med anden ART)</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Genital herpes, folliculitis, gastroenteritis, herpes simplex, herpes virusinfektion, herpes zoster, influenza, byld i lymfeknude, molluscum contagiosum, nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektion
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke almindelig	Papillomer i huden
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Anæmi, jernmangelanæmi, smerter i lymfeknuder, lymfadenopati, neutropeni, trombocytopeni
Immunsystemet	Ikke almindelig	Immunreaktiveringssyndrom, lægemiddeloverfølsomhed, overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	Almindelig  Ikke almindelig	Nedsat appetit  Kakeksi, diabetes mellitus, dyslipidæmi, hyperkolesterolæmi, hyperglykæmi, hyperlipidæmi, hyperfagi, øget appetit, polydipsi, unormal fordeling af kropsfedt
Psykiske forstyrrelser	Almindelig  Ikke almindelig	Unormale drømme, insomni, mareridt, unormal adfærd, depression  Mentale forstyrrelser, selvmordsforsøg, angst, konfusion, forsænket stemningsleje, major depression, afbrudt søvnmønster, ændret stemningsleje, panikanfald, søvnforstyrrelser, suicidale tanker, suicidal adfærd (især hos patienter med psykisk sygdom i anamnesen)
Nervesystemet	Almindelig  Ikke almindelig	Svimmelhed, hovedpine, psykomotorisk hyperaktivitet  Amnesi, karpaltunnelsyndrom, kognitiv forstyrrelse, opmærksomhedsforstyrrelse, postural svimmelhed, dysgeusi, hypersomnia, hypæstesi, letargi, hukommelsessvækkelse, migræne, perifer neuropati, paræstesi, døsighed, spændingshovedpine, tremor, dårlig søvnkvalitet
Øjne	Ikke almindelig	Synssvækkelse
Øre og labyrint	Almindelig  Ikke almindelig	Vertigo  Tinnitus
Hjerte	Ikke almindelig	Palpitationer, sinusbradykardi, ventrikulære ekstrasystoler
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig	Hedeture, hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig	Dysfoni, epistaxis, nasal kongestion,

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hypighed</b>	<b>Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombination med anden ART)</b>
Mave-tarm-kanalen	Almindelig  Ikke almindelig	Abdominal distention, abdominal smerte, diarré, flatulens, kvalme, opkastning, dyspepsi  Gastritis, abdominale gener, øvre abdominal smerte, abdominal ømhed, anorektale gener, obstipation, mundtørhed, epigastrisk ubehag, erosiv duodenit, eructatio, gastroøsofageal reflux, gingivitis, glossitis, odysofagi, akut pankreatitis, ulcus pepticum, rektalblødning
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Hepatitis, leversteatose, alkoholisk hepatitis, leversvigt
Hud og subkutane væv	Almindelig  Ikke almindelig	Udslæt  Akne, alopeci, akneform dermatitis, tør hud, erytem, tab af fedt i ansigtet, hyperhidrose, lipoatrofi, erhvervet lipodystrofi, lipohypertrofi, nattesved, prurigo, pruritus, generaliseret pruritus, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, kløende udslæt, hudlæsioner, urticaria, xeroderma, Stevens-Johnsons syndrom, lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Artralgi, artrit, rygsmerter, lændesmerter, smerter i knogler, led og muskler, myalgi, nakkesmerter, osteopeni, smerter i ekstremiteterne, tendinitis, rabdomyolyse
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Nyresvigt, nefritis, nefrolitiasis, nykturi, nyrecyste, nedsat nyrefunktion, tubulo-interstitiel nefritis
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Erektile dysfunktion, gynækomasti, menopausesymptomer
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig  Ikke almindelig	Asteni, træthed, pyreksi  Gener i brystet, kuldegysninger, ansigtsødem, øget fedtvæv, anspændthed, utilpashed, submandibulær hævelse, perifere ødemer, smerter
Undersøgelser	Almindelig  Ikke almindelig	Øget ALAT, øget ASAT, atypiske lymfocytter, øget mængde af triglycerider i blodet, stigning i lipase, øget indhold af pancreasamylase i blodet  Reduceret absolut neutrofilværdi, forhøjet alkalisk fosfatase, fald i albumin, forhøjet blodamylase, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet kolesteroltal, stigning i serumkreatinin, stigning i blodsukker, stigning i karbamidkvælstof, forhøjet kreatinfosfokinase, stigning i fasteblodsukker, sukker i urinen, stigning i HDL, forhøjet international normaliseret ratio (INR), stigning i LDL, fald i antal blodplader, positiv test for røde blodlegemer i urinen, øget abdominalomfang, vægtøgning, fald i antal hvide blodlegemer.

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombination med anden ART)
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	Uforsætlig overdosering

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Cancer blev rapporteret hos behandlingserfarne og behandlingsnaive patienter, som startede i behandling med raltegravir sammen med andre antiretrovirale lægemidler. Type og hyppighed af de specifikke cancerformer svarede til dem, som kan forventes i en yderst immundeficient population. Risikoen for udvikling af cancer i disse studier var den samme i de grupper, som fik raltegravir og i de grupper, der fik sammenligningspræparater.

Der blev observeret abnorme laboratorieværdier for kreatinkinase, grad 2-4, hos patienter, der blev behandlet med raltegravir. Der er rapporteret om myopati og rabdomyolyse. Raltegravir bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft myopati eller rabdomyolyse eller er prædisponerede for det, inklusive andre lægemidler, der er associeret med disse tilstande (se pkt. 4.4).

Der har været rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos især patienter med generelt kendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

For hver af følgende kliniske bivirkninger var der mindst en alvorlig hændelse: genital herpes, anæmi, immunreaktiveringssyndrom, depression, mentale forstyrrelser, selvmordsforsøg, gastritis, hepatitis, nedsat nyrefunktion, accidentel overdosering.

I kliniske studier med behandlingserfarne patienter sås udslæt oftere, uanset kausalitet, ved behandlingsregimer med raltegravir og darunavir end ved de regimer, der indeholdt raltegravir uden darunavir eller darunavir uden raltegravir. Udslæt, som investigator anså for at være lægemiddelrelateret, forekom med samme frekvens. Frekvensen af udslæt (af alle årsager), justeret i forhold til eksponering, var henholdsvis 10,9; 4,2 og 3,8 pr. 100 patientår; og for lægemiddelrelateret udslæt var den henholdsvis 2,4; 1,1 og 2,3 pr. 100 patientår. Sværhedsgraden af udslæt set i kliniske studier var let til moderat og medførte ikke seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

#### *Patienter koinficeret med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus*

I kliniske studier var der 79 patienter koinficeret med hepatitis B, 84 koinficeret med hepatitis C og 8 patienter koinficeret med hepatitis B og C, som blev behandlet med raltegravir i kombination med andre lægemidler til hiv-1. Generelt var sikkerhedsprofilen for raltegravir hos patienter med hepatitis B- og/eller hepatitis C-viruskoinfektion den samme som hos patienter uden hepatitis B- og/eller hepatitis C-viruskoinfektion, selvom hyppigheden af uregelmæssigheder vedrørende ASAT og ALAT var noget højere i undergruppen koinficeret med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus.

Abnorme laboratorieværdier af grad 2 eller højere hos behandlingserfarne patienter, som viser en forværring af ASAT, ALAT eller totalbilirubin i forhold til *baseline*, forekom ved uge 96 hos henholdsvis 29%, 34% og 13% af de koinficerede patienter, der fik raltegravir, sammenlignet med henholdsvis 11%, 10% og 9% af alle andre patienter, der blev behandlet med raltegravir. Abnorme laboratorieværdier af grad 2 eller højere hos behandlingsnaive patienter, som viser en forværring af ASAT, ALAT eller totalbilirubin i forhold til *baseline*, forekom ved uge 240 hos henholdsvis 22%, 44% og 17% af de koinficerede patienter, der fik raltegravir, sammenlignet med henholdsvis 13%, 13% og 5% af alle andre patienter, der blev behandlet med raltegravir.

## Pædiatrisk population

### *Børn og unge i alderen 2 til 18 år*

Raltegravir er blevet undersøgt hos 126 antiretrovirale behandlingserfarne hiv-1-inficerede børn og unge i alderen 2 til 18 år i kombination med andre antiretrovirale lægemidler i IMPAACT P1066 (se pkt. 5.1 og 5.2). Af de 126 patienter fik 96 den anbefalede dosis raltegravir.

Hos disse 96 børn og unge var bivirkningernes frekvens, type og sværhedsgrad til og med uge 48 de samme som set hos voksne patienter.

En patient fik lægemiddelrelaterede kliniske bivirkninger i form af psykomotorisk hyperaktivitet, abnorm adfærd samt insomni af grad 3; en patient fik alvorligt lægemiddelrelateret allergisk udslæt af grad 2.

En patient oplevede lægemiddelrelaterede abnorme laboratorieværdier, ASAT grad 4 og ALAT grad 3, som blev anset for alvorligt.

### *Spædbørn og småbørn i alderen 4 uger til under 2 år*

Raltegravir er også blevet undersøgt hos 26 hiv-1-inficerede spædbørn og småbørn i alderen 4 uger til under 2 år i kombination med andre antiretrovirale midler i IMPAACT P1066 (se pkt. 5.1 og 5.2).

Hos disse 26 spædbørn og småbørn var bivirkningernes frekvens, type og sværhedsgrad til og med uge 48 de samme som set hos voksne patienter.

En patient fik alvorligt lægemiddelrelateret allergisk udslæt af grad 3, som medførte seponering af behandlingen.

### *Hiv-1-eksponerede nyfødte*

I IMPAACT P1110 (se pkt. 5.2) havde egnede spædbørn en gestationsalder på mindst 37 uger og vejede mindst 2 kg. 16 nyfødte fik 2 doser ISENTRESS i løbet af de 2 første leveuger, og 26 nyfødte fik 6 ugers daglig dosering. Alle blev fulgt i 24 uger. Der var ingen lægemiddelrelaterede kliniske bivirkninger og tre lægemiddelrelaterede bivirkninger fundet i laboratorieundersøgelser (et tilfælde af forbigående grad 4 neutropeni hos en forsøgsperson, der havde fået zidovudin som forebyggende behandling til at forhindre overførsel af hiv-smitte fra mor til barn (PMTCT), og to tilfælde af forhøjet bilirubin (en af hver, grad 1 og grad 2), som blev anset for at være ikke alvorlige og som ikke påkrævede specifik behandling).

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidler. Sundhedspersoner anmodes om at indberette formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der findes ingen specifik information om behandling af overdosering i forbindelse med raltegravir.

I tilfælde af overdosering er det hensigtsmæssigt at anvende understøttende standardiserede foranstaltninger, f.eks. fjerne uabsorberet lægemiddel fra mave-tarmkanalen, foretage klinisk monitorering (inklusive elektrokardiogram) og igangsætte understøttende behandling, hvis dette er nødvendigt. Det bør tages med i overvejelserne, at raltegravir til klinisk anvendelse er præsenteret som kaliumsalt. Det vides ikke, i hvilken grad raltegravir er dialyserbart.



## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antivirale lægemidler til systemisk anvendelse, integrasehæmmere, ATC-kode: J05AJ01

#### Virkningsmekanisme

Raltegravir er en hiv-integrasehæmmer af genomoverførsel, som virker mod humant immundefektvirus (hiv-1). Raltegravir hæmmer den katalytiske aktivitet af integrase, som er et hiv-kodet enzym, der er nødvendig for viral replikation. Hæmning af integrase hindrer den kovalente insertion, eller integration, af hiv-genomet i værtscellegenomet. Hiv-genomer, som ikke integrerer, kan ikke lede produktionen af nye infektiøse viruspartikler, så integrationshæmning hindrer udbredelse af virusinfektionen.

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Raltegravir i koncentrationer på  $31 \pm 20$  nM resulterede i 95% hæmning ( $IC_{95}$ ) af hiv-1 replikation (i forhold til en ubehandlet virusinficeret kultur) i humane T-lymfoide cellekulturer inficeret med cellelinje-adapteret hiv-1 variant H9IIIB. Desuden hæmmede raltegravir den virale replikation i kulturer af mitogenaktiverede mononukleære celler fra humant perifert blod inficeret med forskellige, primære kliniske isolater af hiv-1, inklusive isolater fra 5 non-B-subtyper, og isolater, som var resistente over for reverse transkriptasehæmmere og proteasehæmmere. I en infektionstest i enkeltserie hæmmede raltegravir infektion af 23 hiv-isolater, der repræsenterede 5 non-B-subtyper og 5 cirkulerende rekombinante former med  $IC_{50}$ -værdier fra 5 til 12 nM.

#### Resistens

De fleste af de isolerede vira fra patienter, som ikke havde effekt af raltegravir, havde høj resistens over for raltegravir, hvilket var et resultat af forekomsten af to eller flere mutationer i hiv-integrase. De fleste havde en signaturmutation ved aminosyre 155 (N155 ændrede sig til H), aminosyre 148 (Q148 ændrede sig til H, K eller R) eller aminosyre 143 (Y143 ændrede sig til H, C eller R) sammen med en eller flere andre integrasemutationer (f.eks. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Signaturmutationerne reducerer den virale modtagelighed over for raltegravir og tilføjelse af andre mutationer medfører en yderligere reduktion af raltegravirs modtagelighed. Faktorer, som reducerede sandsynligheden for udvikling af resistens, omfattede et lavt viralt load ved *baseline* samt brug af andre aktive antiretrovirale lægemidler. Mutationer, der fører til resistens over for raltegravir, fører generelt også til resistens over for hiv-integrase genomoverførselshæmmeren elvitegravir. Mutationer ved aminosyre 143 fører til større resistens over for raltegravir end elvitegravir, og E92Q-mutationer fører til større resistens over for elvitegravir end raltegravir. Vira, der skjuler en mutation ved aminosyre 148 sammen med en eller flere andre raltegravir resistensmutationer, kan også medføre klinisk signifikant resistens over for dolutegravir.

#### Klinisk erfaring

Evidens for klinisk effekt af raltegravir blev baseret på analyserne af 96-ugers data fra to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier (BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2, Protokol 018 og 019) hos antiretrovirale behandlingserfarne hiv-1 inficerede voksne patienter samt analysen fra 240-ugers data fra et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret studie (STARTMRK, Protokol 021) hos antiretrovirale behandlingsnaive hiv-1 inficerede voksne patienter.

## Virkning

### *Behandlingerfarne voksne patienter*

BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2 (randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudier) vurderede sikkerheden og den antiretrovirale aktivitet af raltegravir 400 mg to gange dagligt *versus* placebo i en kombination med OBt hos hiv-inficerede patienter, i alderen 16 år og ældre, der har dokumenteret resistens over for mindst ét lægemiddel i hver af de 3 klasser (NRTIere, NNRTIere, PIere) af antiretroviral terapi. Før randomisering blev OBt valgt af investigator på baggrund af patientens behandlingsanamnese, samt testning af genotypisk og fænotypisk virusresistens ved *baseline*.

Patientdemografi (køn, alder og race) og karakteristika ved *baseline* var sammenlignelige for de grupper, der fik raltegravir 400 mg to gange dagligt, og placebo-grupperne. Patienterne havde tidligere været eksponeret for gennemsnitligt 12 antiretrovirale lægemidler i gennemsnitligt 10 år. Der blev anvendt gennemsnitligt 4 ART'er i OBt.

### *Resultater af uge 48- og 96-analyser*

Holdbare resultater (uge 48 og uge 96) for patienter, der fik den anbefalede dosis raltegravir 400 mg to gange dagligt, fra de poolede studier BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2, fremgår af tabel 4.

**Tabel 4**  
**Effektresultater ved uge 48 og 96**

BENCHMRK 1 og 2 - Poolet	48 uger		96 uger	
	Raltegravir 400 mg to gange dagligt + OBt (N = 462)	Placebo + OBt (N = 237)	Raltegravir 400 mg to gange dagligt + OBt (N = 462)	Placebo + OBt (N = 237)
<b>Procent hiv-RNA &lt; 400 kopier/ml (95% CI)</b>				
Alle patienter <sup>†</sup>	72 (68; 76)	37 (31; 44)	62 (57; 66)	28 (23; 34)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	62 (53; 69)	17 (9; 27)	53 (45; 61)	15 (8; 25)
≤ 100.000 kopier/ml	82 (77; 86)	49 (41; 58)	74 (69; 79)	39 (31; 47)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm <sup>3</sup>	61 (53; 69)	21 (13; 32)	51 (42; 60)	14 (7; 24)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	80 (73; 85)	44 (33; 55)	70 (62; 77)	36 (25; 48)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	83 (76; 89)	51 (39; 63)	78 (70; 85)	42 (30; 55)
Sensitivitets-score (GSS) <sup>§</sup>				
0	52 (42; 61)	8 (3; 17)	46 (36; 56)	5 (1; 13)
1	81 (75; 87)	40 (30; 51)	76 (69; 83)	31 (22; 42)
2 og højere	84 (77; 89)	65 (52; 76)	71 (63; 78)	56 (43; 69)
<b>Procent hiv-RNA &lt; 50 kopier/ml (95% CI)</b>				
Alle patienter <sup>†</sup>	62 (57; 67)	33 (27; 39)	57 (52; 62)	26 (21; 32)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	48 (40; 56)	16 (8; 26)	47 (39; 55)	13 (7; 23)
≤ 100.000 kopier/ml	73 (68; 78)	43 (35; 52)	70 (64; 75)	36 (28; 45)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm <sup>3</sup>	50 (41; 58)	20 (12; 31)	50 (41; 58)	13 (6; 22)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	67 (59; 74)	39 (28; 50)	65 (57; 72)	32 (22; 44)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	76 (68; 83)	44 (32; 56)	71 (62; 78)	41 (29; 53)
Sensitivitets-score (GSS) <sup>§</sup>				
0	45 (35; 54)	3 (0; 11)	41 (32; 51)	5 (1; 13)
1	67 (59; 74)	37 (27; 48)	72 (64; 79)	28 (19; 39)
2 og højere	75 (68; 82)	59 (46; 71)	65 (56; 72)	53 (40; 66)
<b>Gennemsnitlig ændring i CD4-celletal (95% CI), celler/mm<sup>3</sup></b>				
Alle patienter <sup>†</sup>	109 (98; 121)	45 (32; 57)	123 (110; 137)	49 (35; 63)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	126 (107; 144)	36 (17; 55)	140 (115; 165)	40 (16; 65)

BENCHMRK 1 og 2 - Poollet	48 uger		96 uger	
	Raltegravir 400 mg to gange dagligt + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg to gange dagligt + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
≤ 100.000 kopier/ml	100 (86; 115)	49 (33; 65)	114 (98; 131)	53 (36; 70)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm <sup>3</sup>	121 (100; 142)	33 (18; 48)	130 (104; 156)	42 (17; 67)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	104 (88; 119)	47 (28; 66)	123 (103; 144)	56 (34; 79)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	104 (80; 129)	54 (24; 84)	117 (90; 143)	48 (23; 73)
Sensitivitets-score (GSS) <sup>§</sup>				
0	81 (55; 106)	11 (4; 26)	97 (70; 124)	15 (-0; 31)
1	113 (96; 130)	44 (24; 63)	132 (111; 154)	45 (24; 66)
2 og højere	125 (105; 144)	76 (48; 103)	134 (108; 159)	90 (57; 123)

<sup>†</sup> Non-completer er lig med failure: Patienter, som stoppede før tid, beregnes derefter som failure. Antal patienter (%) med respons samt 95% konfidensintervaller (CI) er opgivet.

<sup>‡</sup> Ved den prognostiske analyse blev virologisk svigt analyseret som "carry forward" for procent med henholdsvis < 400 og ≤ 50 kopier/ml. Til opgørelsen af gennemsnitlige CD4-ændringer blev *baseline*-carry-forward anvendt ved analyse af virologisk svigt.

<sup>§</sup> Den genotypiske sensitivitetsscore (GSS) defineredes som det totale antal orale antiretrovirale behandlinger i OBT, for hvilke en patients virale isolat viste genotypisk sensitivitet på baggrund af genotypisk resistenstest. Anvendelse af enfuvirtid i OBT til enfuvirtid-naive patienter blev beregnet som et aktivt lægemiddel i OBT. På samme måde blev anvendelse af darunavir i OBT til darunavir-naive patienter beregnet som et aktivt lægemiddel i OBT.

Raltegravir opnåede virologisk respons (med Non-Completer = Failure-analysen) for hiv-RNA < 50 kopier/ml hos 61,7% af patienterne ved uge 16, hos 62,1% ved uge 48 og hos 57,0% ved uge 96. Nogle patienter oplevede viral rebound mellem uge 16 og uge 96. Faktorer, der er forbundet med failure, omfatter høj viral belastning ved *baseline* og OBT, som ikke omfattede mindst ét potent aktivt middel.

#### Skift til raltegravir

SWITCHMRK 1 og 2-studierne (Protokol 032 og 033) vurderede hiv-1-inficerede patienter, der fik suppressiv (screening hiv-RNA < 50 kopier/ml; stabilt regime > 3 måneder) behandling med lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 tabletter to gange dagligt plus mindst 2 nukleoside reverse transkriptasehæmmere og randomiserede dem 1:1 til at fortsætte med lopinavir (+) ritonavir 2 tabletter to gange dagligt (n = henholdsvis 174 og 178) eller erstatte lopinavir (+) ritonavir med raltegravir 400 mg to gange dagligt (n = henholdsvis 174 og 176). Patienter med virologisk svigt i anamnesen blev ikke ekskluderet, og antallet af tidligere antiretrovirale behandlinger var ikke begrænset.

Disse studier blev afsluttet efter analysen af primær effekt i uge 24, fordi de ikke kunne påvise non-inferioritet for raltegravir i forhold til lopinavir (+) ritonavir. I begge studier i uge 24 blev hæmning af hiv-RNA til under 50 kopier/ml opretholdt hos 84,4% af raltegravirgruppen *versus* 90,6% af lopinavir (+) ritonavir-gruppen (non-completers = failure). Se pkt. 4.4 om nødvendigheden af at administrere raltegravir sammen med to andre aktive lægemidler.

#### Behandlingsnaive voksne patienter

STARTMRK (randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret multicenterstudie) vurderede sikkerhed og antiretroviral aktivitet af raltegravir 400 mg to gange dagligt *versus* efavirenz 600 mg ved sengetid i en kombination med emtricitabin (+) tenofovirdisoproxilfumarat hos behandlingsnaive hiv-inficerede patienter med hiv-RNA > 5.000 kopier/ml. Randomisering blev stratificeret ved screening af hiv-RNA-koncentrationen (≤ 50.000 kopier/ml og > 50.000 kopier/ml) og ved hepatitis B- eller C-status (positiv eller negativ).

Patientdemografi (køn, alder og race) og karakteristika ved *baseline* var sammenlignelige for den gruppe, der fik raltegravir 400 mg to gange dagligt og gruppen, der fik efavirenz 600 mg ved sengetid.

#### Resultater af uge 48- og 240-analyserne

Med hensyn til det primære endepunkt var andelen af patienter, der opnåede hiv-RNA < 50 kopier/ml i uge 48, 241/280 (86,1%) i gruppen, der fik raltegravir, og 230/281 (81,9%) i gruppen, der fik efavirenz. Behandlingsdifferencen (raltegravir – efavirenz) var 4,2% med associeret 95% konfidensinterval (-1,9; 10,3), hvilket fastslog, at raltegravir er non-inferior til efavirenz (p-værdi for non-inferioritet < 0,001). Ved uge 240 var behandlingsdifferencen (raltegravir – efavirenz) 9,5% med

associeret 95% konfidensinterval (1,7; 17,3). Resultaterne fra STARTMRK ved uge 48 og uge 240 for patienter på den anbefalede dosis raltegravir på 400 mg to gange dagligt ses i tabel 5.

**Tabel 5**  
**Effektresultater ved uge 48 og 240**

STARTMRK-studiet	48 uger		240 uger	
	Raltegravir 400 mg to gange dagligt (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)	Raltegravir 400 mg to gange dagligt (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)
<b>Procent hiv-RNA &lt; 50 kopier/ml (95% CI)</b>				
Alle patienter <sup>†</sup>	86 (81; 90)	82 (77; 86)	71 (65; 76)	61 (55; 67)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	91 (85; 95)	89 (83; 94)	70 (62; 77)	65 (56; 72)
≤ 100.000 kopier/ml	93 (86; 97)	89 (82; 94)	72 (64; 80)	58 (49; 66)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm <sup>3</sup>	84 (64; 95)	86 (67; 96)	58 (37; 77)	77 (58; 90)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	89 (81; 95)	86 (77; 92)	67 (57; 76)	60 (50; 69)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	94 (89; 98)	92 (87; 96)	76 (68; 82)	60 (51; 68)
Virusundertype Clade B	90 (85; 94)	89 (83; 93)	71 (65; 77)	59 (52; 65)
Non-Clade B	96 (87; 100)	91 (78; 97)	68 (54; 79)	70 (54; 82)
<b>Gennemsnitlig ændring af CD4-tal (95% CI), celler/mm<sup>3</sup></b>				
Alle patienter <sup>‡</sup>	189 (174; 204)	163 (148; 178)	374 (345; 403)	312 (284; 339)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	196 (174; 219)	192 (169; 214)	392 (350; 435)	329 (293; 364)
≤ 100.000 kopier/ml	180 (160; 200)	134 (115; 153)	350 (312; 388)	294 (251; 337)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm <sup>3</sup>	170 (122; 218)	152 (123; 180)	304 (209; 399)	314 (242; 386)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	193 (169; 217)	175 (151; 198)	413 (360; 465)	306 (264; 348)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	190 (168; 212)	157 (134; 181)	358 (321; 395)	316 (272; 359)
Virusundertype Clade B	187 (170; 204)	164 (147; 181)	380 (346; 414)	303 (272; 333)
Non-Clade B	189 (153; 225)	156 (121; 190)	332 (275; 388)	329 (260; 398)

<sup>†</sup> Non-completer er lig med failure: Patienter, som stoppede før tid, beregnes derefter som failure. Antal patienter (%) med respons samt 95% konfidensinterval (CI) er opgivet.

<sup>‡</sup> Ved den prognostiske analyse blev virologisk svigt analyseret som "carry forward" for procent med henholdsvis < 50 og 400 kopier/ml. Til opgørelsen af gennemsnitlige CD4-ændringer blev *baseline*-carry-forward anvendt ved analyse af virologisk svigt.

Noter: Analysen er baseret på alle tilgængelige data.

Raltegravir og efavirenz blev administreret sammen med emtricitabin (+) tenofoviridisoproxilfumarat.

### Pædiatrisk population

#### Børn og unge i alderen 2 til 18 år

IMPAACT P1066 er et fase-I/II åbent, multicenterstudie til evaluering af raltegravirs farmakokinetiske profil, sikkerhed, tolerabilitet samt effektivitet hos hiv-inficerede børn. I dette studie deltog 126 behandlingserfarne børn og unge i alderen 2 til 18 år. Patienterne blev stratificeret i forhold til alder, idet de unge blev inkluderet først og derefter de yngre børn. Patienterne fik enten 400 mg tabletten (de 6 til 18-årige) eller tyggetabletten (de 2 til under 12-årige). Raltegravir blev administreret med optimeret baggrundsregime.

Den initiale *dose finding* fase omfattede intensiv farmakokinetisk evaluering. Valg af dosis var baseret på opnåelse af samme raltegravireksponering i plasma og dalkoncentration som set hos voksne samt acceptabel sikkerhed på kort sigt. Efter valg af dosis blev flere patienter inkluderet mhp. evaluering af sikkerhed på langt sigt, tolerabilitet samt effektivitet. Af de 126 patienter fik 96 den anbefalede dosis raltegravir (se pkt. 4.2).

**Tabel 6**  
**Karakteristika ved *baseline* og effektresultater ved uge 24 og 48 fra IMPAACT P1066**  
**(2 til 18-årige)**

Parameter	Slutdosis population	
	N = 96	
<b>Demografi</b>		
Alder (år), median [interval]	13 [2-18]	
Køn: mand	49%	
<b>Race</b>		
Hvid	34%	
Sort	59%	
<b>Baseline karakteristika</b>		
Plasma hiv-1 RNA (log <sub>10</sub> kopier/ml), middelværdi [interval]	4,3 [2,7- 6]	
CD4-celletal (celler/mm <sup>3</sup> ), median [interval]	481 [0-2361]	
CD4-procent, median [interval]	23,3% [0-44]	
Hiv-1 RNA >100.000 kopier/ml	8%	
CDC hiv-kategori B eller C	59%	
<b>Tidligere antiretroviral behandling iht. klasse</b>		
NNRTI	78%	
PI	83%	
<b>Respons</b>	<b>Uge 24</b>	<b>Uge 48</b>
Opnået ≥1 log <sub>10</sub> hiv-RNA fald ift. <i>baseline</i> eller <400 kopier/ml	72%	79%
Opnået hiv-RNA <50 kopier/ml	54%	57%
Gennemsnitligt CD4-celletal (%) stigning ift. <i>baseline</i>	119 celler/mm <sup>3</sup> (3,8%)	156 celler/mm <sup>3</sup> (4,6%)

*Spædbørn og småbørn i alderen 4 uger til under 2 år*

I IMPAACT P1066 deltog også hiv-inficerede spædbørn og småbørn i alderen 4 uger til under 2 år, som tidligere havde fået antiretroviral terapi enten som forebyggende behandling til at forhindre overførsel af hiv-smitte fra mor til barn (PMTCT) og/eller som antiretroviral kombinationsterapi til behandling af hiv-infektion. Raltegravir blev administreret som granulat til oral suspension uden hensyntagen til mad i kombination med et optimeret baggrundsregime, som inkluderede lopinavir og ritonavir hos to tredjedele af patienterne.

Tabel 7

Karakteristika ved *baseline* og effektresultater ved uge 24 og 48 fra IMPAACT P1066 (i alderen 4 år til under 2 år)

Parameter	N=26	
<b>Demografi</b>		
Alder (år), median [interval]	28 [4 -100]	
Køn: mand	65%	
Race		
Hvid	8%	
Sort	85%	
<b>Karakteristika ved <i>baseline</i></b>		
Plasma hiv-1 RNA ( $\log_{10}$ kopier/ml), middelværdi [interval]	5,7 [3,1-7]	
CD4-celletal (celler/mm <sup>3</sup> ), median [interval]	1.400 [131-3.648]	
CD4-procent, median [interval]	18,6% [3,3–39,3]	
Hiv-1 RNA >100.000 kopier/ml	69%	
CDC hiv-kategori B eller C	23%	
<b>Tidligere antiretroviral behandling iht. klasse</b>		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
<b>Respons</b>	<b>Uge 24</b>	<b>Uge 48</b>
Opnået $\geq 1 \log_{10}$ hiv-RNA fald ift. <i>baseline</i> eller <400 kopier/ml	91%	85%
Opnået hiv-RNA <50 kopier/ml	43%	53%
Gennemsnitligt CD4-celletal (%) stigning ift. <i>baseline</i>	500 celler/mm <sup>3</sup> (7,5%)	492 celler/mm <sup>3</sup> (7,8%)
<b>Virologisk svigt</b>	<b>Uge 24</b>	<b>Uge 48</b>
Patienter med manglende respons	0	0
Patienter med rebound	0	4
Antal patienter med tilgængelig genotype*	0	2

\*En patient havde en mutation ved position 155.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Som vist hos raske, frivillige forsøgspersoner, der fik en enkelt oral dosis raltegravir under faste, absorberes raltegravir hurtigt med  $t_{\max}$  på cirka 3 timer efter dosering. I dosisintervallet 100 mg-1.600 mg øgede raltegravir AUC og  $C_{\max}$  proportionalt med dosis. I dosisintervallet 100 mg-800 mg øgede raltegravir  $C_{12t}$  proportionalt med dosis, men dosisproportionaliteten var lidt mindre end for dosisintervallet 100 mg-1.600 mg. Dosisproportionalitet er ikke klarlagt hos patienterne.

Med dosering to gange dagligt opnåedes farmakokinetisk *steady state* hurtigt, cirka inden for de første 2 dage af doseringen. Der er kun beskeden eller ingen akkumulering i AUC og  $C_{\max}$  samt kun tegn på let akkumulering i  $C_{12t}$ . Raltegravirs absolutte biotilgængelighed er ikke fastslået.

Raltegravir kan administreres med eller uden mad. Raltegravir blev administreret uden hensyntagen til mad i de centrale sikkerheds- og effektstudier hos hiv-inficerede patienter. Administration af raltegravir i multiple doser efter et måltid med moderat fedtindhold påvirkede ikke raltegravirs AUC i klinisk relevant grad med en forhøjelse på 13% i forhold til faste. Raltegravirs  $C_{12t}$  var 66% højere, og  $C_{\max}$  var 5% højere efter et måltid med moderat fedtindhold i forhold til faste. Administration af raltegravir efter et måltid med højt fedtindhold øgede AUC og  $C_{\max}$  ca. 2 gange og øgede  $C_{12t}$  4,1 gange. Administration af raltegravir efter et fedtfattigt måltid reducerede AUC og  $C_{\max}$  med henholdsvis 46% og 52%;  $C_{12t}$  var kun ubetydeligt ændret. Mad synes at øge den farmakokinetiske variabilitet i forhold til faste.

Totalt blev der observeret betydelig variabilitet i raltegravirs farmakokinetik. For det observerede  $C_{12t}$  i BENCHMRK 1 og 2 var variationskoefficienten (CV) for den inter-individuelle variabilitet = 212% og CV for den intra-individuelle variabilitet = 122%. Årsager til variabiliteten kan omfatte forskelle i samtidig administration af mad og medicin.

### Fordeling

Raltegravir er bundet ca. 83% bundet til det humane plasmaprotein i koncentrationsområdet 2-10  $\mu\text{M}$ . Raltegravir passerede uden besvær placenta hos rotter, men penetrerede ikke blod-hjernebarrieren i væsentlig grad.

I to studier med hiv-1-inficerede patienter, som fik raltegravir 400 mg to gange dagligt, blev raltegravir hurtigt påvist i cerebrospinalvæsken. I det ene studie ( $n = 18$ ) var den gennemsnitlige koncentration i cerebrospinalvæsken 5,8% (interval: 1 til 53,5%) af den tilsvarende plasmakoncentration. I det andet studie ( $n = 16$ ) var den gennemsnitlige koncentration i cerebrospinalvæsken 3% (interval: 1 til 61%) af den tilsvarende plasmakoncentration. Disse gennemsnitlige mængdeforhold er ca. 3-6 gange lavere end den frie fraktion af raltegravir i plasma.

### Biotransformation og udskillelse

Den tilsyneladende terminale halveringstid for raltegravir er ca. 9 timer med en kortere  $\alpha$ -fase halveringstid (~1 time), der udgør det meste af AUC. Efter administration af en oral dosis radiomærket raltegravir udskiltes henholdsvis cirka 51% og 32% af dosen i fæces og urin. I fæces var kun raltegravir til stede, hvoraf størstedelen sandsynligvis stammer fra hydrolyse af raltegravir-glucuronid udskilt i galden, som det sås i de prækliniske arter. To komponenter, nemlig raltegravir og raltegravir-glucuronid, blev påvist i urinen og udgjorde henholdsvis cirka 9% og 23% af dosis. Den største cirkulerende enhed var raltegravir, som repræsenterede cirka 70% af den samlede radioaktivitet. Den resterende radioaktivitet i plasma udgjordes af raltegravir-glucuronid. Studier med anvendelse af isoformselektive kemiske hæmmere og UDP-glucuronosyltransferaser (UGT) udtrykt via cDNA viser, at UGT1A1 er det enzym, der hovedsageligt er ansvarligt for dannelsen af raltegravir-glucuronid. Data indikerer således, at raltegravirs væsentligste clearance-mekanisme hos mennesker er UGT1A1-medieret glucuronidering.

#### *UGT1A1-polymorfisme*

I en sammenligning af 30 forsøgspersoner med \*28/\*28 genotype med 27 forsøgspersoner med vildtype genotype var den geometriske middelværdi (90% CI) af AUC 1,41 (0,96; 2,09) og den geometriske middelværdi af  $C_{12t}$  var 1,91 (1,43; 2,55). Dosisjustering anses ikke for at være nødvendig hos patienter med nedsat UGT1A1-aktivitet pga. genetisk polymorfisme.

### Særlige populationer

#### *Pædiatrisk population*

Baseret på et sammenlignende formuleringsstudie hos raske voksne frivillige har tyggetabletten og granulatet til oral suspension en højere oral biotilgængelighed sammenlignet med 400 mg tabletten. I dette studie førte administration af tyggetabletten sammen med et måltid med højt fedtindhold til et gennemsnitligt fald på 6% i AUC, 62% fald i  $C_{\text{max}}$  og 188% stigning i  $C_{12t}$  sammenlignet med administration under faste. Administration af tyggetabletten sammen med et måltid med højt fedtindhold påvirker ikke raltegravirs farmakokinetik i en klinisk betydningsfuld grad, og tyggetabletten kan administreres uden hensyn til mad. Madens indvirkning på granulatet til oral suspension er ikke undersøgt.

Tabel 8 viser de farmakokinetiske parametre for 400 mg tabletten, tyggetabletten og granulatet til oral suspension ud fra kropsvægt.

**Tabel 8**

**Raltegravirs farmakokinetiske parametre IMPAACT P1066 efter administration af doser i pkt. 4.2 (eksklusive nyfødte)**

Kropsvægt	Formulering	Dosis	N*	Geometrisk middelværdi (%CV†) AUC <sub>0-12t</sub> (µM•t)	Geometrisk middelværdi (%CV†) C <sub>12t</sub> (nM)
≥25 kg	Filmovertrukken tablet	400 mg to gange dagligt	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Tyggetablet	Vægtbaseret dose-ring, se doseringstabel 1	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 til under 25 kg	Tyggetablet	Vægtbaseret dose-ring, se doseringstabel 2	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 til under 20 kg	Oral suspension	Vægtbaseret dose-ring, se doseringstabellen for granulat til oral suspension	19	24,5 (43%)	113 (69%)

\*Antal patienter med intensive farmakokinetiske resultater ved den anbefalede slutdosis.  
†Geometrisk variationskoefficient.

#### *Ældre*

Alder havde ingen klinisk relevant effekt på raltegravirs farmakokinetik hos raske forsøgspersoner og patienter med hiv-1-infektion i den aldersgruppe, som blev undersøgt (19 til 84 år, med kun nogle få personer over 65 år).

#### *Køn, race og BMI*

Der var ingen klinisk betydningsfulde farmakokinetiske forskelle på grund af køn, race eller BMI (Body Mass Index) hos voksne.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Renal clearance af uomdannet lægemiddel er en ubetydelig eliminationsvej. Hos voksne var der ingen klinisk betydningsfulde farmakokinetiske forskelle mellem patienter med svært nedsat nyrefunktion og raske personer (se pkt. 4.2). Da det ikke vides, i hvor høj grad raltegravir er dialyserbart, bør dosering undgås før en dialysesession.

#### *Nedsat leverfunktion*

Raltegravir elimineres primært ved glucuronidering i leveren. Hos voksne var der ingen klinisk betydningsfulde farmakokinetiske forskelle mellem patienter med moderat leverinsufficiens og raske personer. Effekten af svær leverinsufficiens på raltegravirs farmakokinetik er ikke undersøgt (se pkt. 4.2 og 4.4).

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er udført non-kliniske toksikologistudier, inklusive konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, udviklingstoksicitet og juvenil toksicitet, med raltegravir hos mus, rotter, hunde og kaniner. Virkninger med eksponeringsniveauer, der ligger tilstrækkeligt over de kliniske eksponeringsniveauer, tyder ikke på speciel risiko for mennesker.



### Mutagenicitet

Der blev ikke observeret tegn på mutagenicitet eller genotoksicitet i *in vitro*-mikrobielle mutagentest (Ames' test), *in vitro*-alkaliske elueringsbestemmelser for DNA-beskadigelse og *in vitro*- og *in vivo*-kromosomafvigelsesstudier.

### Karcinogenicitet

Et karcinogenicitetsstudie med raltegravir i mus viste ikke karcinogent potentiale. Ved det højeste dosisniveau, 400 mg/kg/dag i hunmus og 250 mg/kg/dag i hanmus, var den systemiske eksponering sammenlignelig med eksponeringen ved kliniske doser på 400 mg to gange dagligt. Hos rotter blev der identificeret tumorer (planocellulært karcinom) i næsen/nasopharynx ved doser på 300 og 600 mg/kg/dag hos hunrotter og 300 mg/kg/dag hos hanrotter. Denne neoplasi kan være opstået ud fra lokal aflejring og/eller aspiration af lægemiddelstoffet i næsens/nasopharynx slimhinder under dosering via oral sonde og efterfølgende kronisk irritation og inflammation; dette er sandsynligvis af begrænset relevans for den tilsigtede kliniske anvendelse. Ved NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) var den systemiske eksponering sammenlignelig med eksponeringen ved kliniske doser på 400 mg to gange dagligt. Genotoksikologiske standardstudier til evaluering af mutagenicitet og klastogenicitet var negative.

### Udviklingstoksicitet

Raltegravir var ikke teratogent i studierne af udviklingstoksicitet hos rotter og kaniner. En lille stigning i forekomsten af overtallige ribben, en variant i den normale udviklingsproces, blev set i rottefostre fra moderdyr, der havde været eksponeret for raltegravir i doser, der var cirka 4,4 gange højere end human eksponering ved 400 mg to gange dagligt baseret på  $AUC_{0-24\text{ t}}$ . Der blev ikke observeret indvirkning på udviklingen ved eksponering, der var 3,4 gange højere end human eksponering ved 400 mg to gange dagligt baseret på  $AUC_{0-24\text{ t}}$ . Der blev ikke observeret lignende fund hos kaniner.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpstoffer

#### Tyggetabletter 25 mg

- Hydroxypropylcellulose
- Sucralose
- Natriumsaccharin
- Dinatriumcitrat
- Mannitol (E 421)
- Monoammoniumglycyrrhizinat
- Sorbitol (E 420)
- Fructose
- Banansmag
- Appelsinsmag
- Smagsmaskering
- Aspartam (E 951)
- Saccharose
- Crospovidon, type A
- Natriumstearylfumarat
- Magnesiumstearat
- Hypromellose 2910/6cP
- Macrogol/PEG 400
- Ethylcellulose 20 cP
- Ammoniumhydroxid
- Triglycerider, middelkædelængde
- Oliesyre
- Gul jernoxid

#### Tyggetabletter 100 mg

- Hydroxypropylcellulose
- Sucralose
- Natriumsaccharin
- Dinatriumcitrat
- Mannitol (E 421)
- Monoammoniumglycyrrhizinat
- Sorbitol (E 420)
- Fructose
- Banansmag
- Appelsinsmag
- Smagsmaskering
- Aspartam (E 951)
- Saccharose
- Crospovidon, type A
- Natriumstearylfumarat
- Magnesiumstearat
- Hypromellose 2910/6cP
- Macrogol/PEG 400
- Ethylcellulose 20 cP
- Ammoniumhydroxid
- Triglycerider, middelkædelængde
- Oliesyre
- Rød jernoxid
- Gul jernoxid

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Hold flasken tæt tillukket og behold tørremidlet i flasken for at beskytte mod fugt.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Højdensitetspolyethylen (HDPE) flaske med børnesikker polypropylenlukning, forsegling og silicagel-tørremiddel: 60 tabletter.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. december 2007  
Dato for seneste fornyelse: 14. maj 2014

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

ISENTRESS 100 mg granulat til oral suspension

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver foliepose indeholder 100 mg raltegravir (som kalium). Efter rekonstitution har den orale suspension en koncentration på 10 mg pr. ml.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver foliepose indeholder op til: 0,5 mg fructose, 1,5 mg sorbitol og 4,7 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført i pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Granulat til oral suspension.

Hvidt til råhvidt granulat, som kan indeholde gule eller beige til gulbrune partikler i en foliepose til engangsbrug.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

ISENTRESS er, i kombination med andre antiretrovirale lægemidler, indiceret til behandling af infektion med humant immundefekt-virus (hiv-1) (se pkt. 4.2, 4.4, 5.1 og 5.2).

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør initieres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

#### Dosering

ISENTRESS bør anvendes i kombination med andre aktive antiretrovirale behandlinger (ARTer) (se pkt. 4.4 og 5.1).

Da formuleringerne har forskellige farmakokinetiske profiler, bør hverken granulatet til oral suspension eller tyggetabletterne erstatte 400 mg tablettens eller 600 mg tablettens (se pkt. 5.2). Granulatet til oral suspension og tyggetabletterne er ikke undersøgt hos hiv-inficerede unge (12-18 år) eller voksne.

#### *Nyfødt, spædbørn og småbørn*

Dosering er vægtbaseret fra fødsel som specificeret i tabel 1 og tabel 2. Patienterne kan anvende granulatet til oral suspension så længe deres vægt ligger under 20 kg.

Til patienter, der vejer mellem 11 og 20 kg, kan enten granulatet til oral suspension eller tyggetabletten anvendes som specificeret i tabel 1 (se pkt. 5.2). Se produktresuméet for tyggetabletten for yderligere oplysninger om dosering.

Raltegravirs sikkerhed og virkning hos for tidligt fødte børn (gestationsalder <37 uger) og nyfødte med lav fødselsvægt (<2.000 g) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data for denne population, og der kan ikke gives doseringsanbefalinger.

**Tabel 1**

**Anbefalet dosis\* for ISENTRESS granulat til oral suspension og tyggetabletter til pædiatriske patienter, som er mindst 4 uger gamle og vejer 3 til 25 kg**

Kropsvægt (kg)	Volumen (dosis) af suspension, der skal administreres	Antal tyggetabletter
3 til under 4	2,5 ml (25 mg) to gange dagligt	
4 til under 6	3 ml (30 mg) to gange dagligt	
6 til under 8	4 ml (40 mg) to gange dagligt	
8 til under 11	6 ml (60 mg) to gange dagligt	
11 til under 14 <sup>†</sup>	8 ml (80 mg) to gange dagligt	3 x 25 mg to gange dagligt
14 til under 20 <sup>†</sup>	10 ml (100 mg) to gange dagligt	1 x 100 mg to gange dagligt
20 til under 25		1,5 x 100 mg <sup>‡</sup> to gange dagligt

\* Den vægtbaserede doseringsanbefaling for tyggetabletten og den orale suspension i 10 ml vand er baseret på ca. 6 mg/kg/dosis to gange dagligt (se pkt. 5.2).  
<sup>†</sup> Ved en vægt på mellem 11 og 20 kg kan begge formuleringer anvendes.  
 Bemærk: Tyggetabletten fås som 25 mg og 100 mg tabletter.  
<sup>‡</sup> 100 mg tyggetabletten kan deles i to lige store doser på 50 mg.  
 Deling af tabletterne bør dog så vidt muligt undgås.

**Tabel 2**

**Anbefalet dosis for ISENTRESS granulat til oral suspension til fuldbårne nyfødte (fødsel til 4 uger gamle [28 dage]\*)**

**Bemærk:** Hvis moderen har taget ISENTRESS 2-24 timer før fødslen, skal spædbarnets første dosis gives mellem 24-48 timer efter fødslen.

Kropsvægt (kg)	Volumen (dosis) af suspension, der skal administreres
<b>Fødsel til 1 uge – dosering en gang dagligt<sup>†</sup></b>	
2 til under 3	0,4 ml (4 mg) en gang dagligt
3 til under 4	0,5 ml (5 mg) en gang dagligt
4 til under 5	0,7 ml (7 mg) en gang dagligt
<b>1 til 4 uger – dosering to gange dagligt<sup>‡</sup></b>	
2 til under 3	0,8 ml (8 mg) to gange dagligt
3 til under 4	1 ml (10 mg) to gange dagligt
4 til under 5	1,5 ml (15 mg) to gange dagligt

\* Der foreligger ingen data for præmature nyfødte børn. Det frarådes at anvende ISENTRESS hos præmature nyfødte børn.  
<sup>†</sup> Doseringsanbefalingerne er baseret på ca.: 1,5 mg/kg/dosis.  
<sup>‡</sup> Doseringsanbefalingerne er baseret på ca.: 3 mg/kg/dosis.

Maksimal dosis for oral suspension er 100 mg to gange dagligt.

Hver foliepose til engangsbrug indeholder 100 mg raltegravir, som opløst i 10 ml vand giver en slutkoncentration på 10 mg pr. ml (se pkt. 6.6).

Patienterne skal instrueres i at overholde de planlagte besøg hos lægen, da doseringen af ISENTRESS skal justeres, efterhånden som barnet vokser.

Yderligere tilgængelige formuleringer og styrker:

ISENTRESS fås også som en 400 mg tablet til anvendelse til voksne, unge og børn, som vejer mindst 25 kg og som er i stand til at sluge en tablet. Overvej tyggetabletter til patienter, som vejer mindst 25 kg, men ikke er i stand til at sluge tabletter. Se produktresuméerne for 400 mg tabletten og tyggetabletten for yderligere oplysninger om dosering.

ISENTRESS fås også til voksne og pædiatriske patienter (som vejer mindst 40 kg), som en 600 mg tablet, der skal administreres som 1.200 mg en gang dagligt (to 600 mg tabletter) til behandlingsnaive patienter eller til patienter, som var virologisk supprimerede på et initialt regime med ISENTRESS 400 mg to gange dagligt. Se produktresuméet for 600 mg tabletten for yderligere oplysninger om dosering.

#### *Ældre*

Der foreligger kun begrænset information om brugen af raltegravir til ældre patienter (se pkt. 5.2). ISENTRESS bør derfor anvendes med forsigtighed til denne patientgruppe.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Raltegravirs sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med svær til grundliggende leversygdom. Derfor bør ISENTRESS anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### Administration

Oral anvendelse.

ISENTRESS granulat til oral suspension kan administreres med eller uden mad (se pkt. 5.2).

For nærmere oplysninger om klargøring og administration af suspensionen, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Generelt

Patienterne bør informeres om, at antiretroviral behandling hverken kan helbrede hiv eller er bevist at kunne forhindre overførsel af hiv til andre via blod.

Raltegravir har en relativt lav genetisk barriere mod resistens. Derfor bør raltegravir, når det er muligt, administreres sammen med to andre aktive ARTer for at minimere potentialet for virologisk svigt og udvikling af resistens (se pkt. 5.1).

Ved behandling af naive patienter er anvendelse af raltegravir, på basis af kliniske studiedata, begrænset til anvendelse i kombination med to NRTI'er (emtricitabin og tenofoviridisoproxilfumarat).

#### Depression

Der er rapporteret om depression, herunder selvmordstanker og -adfærd, især hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen. Forsigtighed bør udvises hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen.

### Nedsat leverfunktion

Raltegravirs sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med svær tilgrundliggende leversygdom. Derfor bør raltegravir anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med leverdysfunktion, herunder kronisk hepatitis, har øget hyppighed af unormal leverfunktion under den antiretrovirale kombinationsbehandling og bør monitoreres i henhold til gældende praksis. Hvis der er tegn på forværring af leversygdommen hos disse patienter, bør det overvejes at afbryde eller stoppe behandlingen.

Patienter med kronisk hepatitis B eller C, der har fået antiretroviral kombinationsbehandling, har større risiko for at få svære og potentielt letale leverbivirkninger.

### Osteonekrose

Selvom ætiologien anses for at være multifaktoriel (inklusive kortikosteroid anvendelse, alkoholforbrug, svær immunsuppression, højere BMI), er tilfælde af osteonekrose blevet observeret især blandt patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinationsbehandling. Patienterne bør tilrådes at søge lægehjælp ved ledsmerter, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

### Immunreaktiveringssyndrom

Blandt hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomerne. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første uger eller måneder efter initiering af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og pneumoni forårsaget af *pneumocystis jiroveci* (tidligere kendt som *pneumocystis carinii*). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling initieres efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

### Antacida

Administration af raltegravir sammen med aluminium- og magnesiumholdige antacida medførte nedsat plasmakonzentration af raltegravir. Samtidig administration af raltegravir og aluminium- og/eller magnesiumholdige antacida frarådes (se pkt. 4.5).

### Rifampicin

Forsigtighed bør udvises, når raltegravir administreres sammen med stærke inducere af uridindiphosphat glucuronyltransferase (UGT) 1A1 (f.eks. rifampicin). Rifampicin reducerer raltegravirs plasmakonzentrationer; indvirkningen på raltegravirs virkning er ukendt. Hvis samtidig administration med rifampicin er uundgåelig, kan en dobbelt dosis raltegravir dog overvejes hos voksne. Der foreligger ingen data til vejledning for samtidig administration af raltegravir og rifampicin hos patienter under 18 år (se pkt. 4.5).

### Myopati og rabdomyolyse

Myopati og rabdomyolyse har været rapporteret. Anvendes med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft myopati eller rabdomyolyse eller er prædisponerede herfor, inklusive andre lægemidler, der er associeret med disse tilstande (se pkt. 4.8).

## Alvorlige hud- og overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige, potentielt livstruende og letale hudreaktioner, herunder tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er rapporteret hos patienter, der tager raltegravir, i de fleste tilfælde sammen med andre lægemidler, der associeres med disse reaktioner. Der er også rapporteret om overfølsomhedsreaktioner, som var karakteriseret ved udslæt, konstitutionelle fund og nogle gange organdysfunktion inklusive leversvigt. Raltegravir og andre mistænkte lægemidler skal seponeres omgående, hvis der opstår tegn eller symptomer på alvorlige hud- eller overfølsomhedsreaktioner (inklusive, men ikke begrænset til, alvorligt udslæt eller udslæt med feber, generel utilpashed, træthed, muskel- eller ledsmerter, blærer, sår i munden, konjunktivitis, ansigtsødem, hepatitis, eosinofili, angioødem). Klinisk status inklusive leveraminotransferaser bør monitoreres og hensigtsmæssig behandling initieres. Forhalet seponering af raltegravir eller andre mistænkte lægemidler efter optræden af alvorligt udslæt kan resultere i en livstruende reaktion.

## Udslæt

Udslæt forekom hyppigere hos behandlingserfarne patienter, der fik behandlingsregimer med raltegravir og darunavir, end hos patienter, der fik raltegravir uden darunavir eller darunavir uden raltegravir (se pkt. 4.8).

## Fructose

Dette lægemiddel indeholder op til 0,5 mg fructose pr. foliepose.  
Fructose kan skade tænderne.

## Saccharose

Dette lægemiddel indeholder op til 4,7 mg saccharose pr. foliepose.  
Saccharose kan være skadeligt for tænderne.  
Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

## Sorbitol

Dette lægemiddel indeholder sorbitol (E 420) op til 1,5 mg pr. foliepose.  
Ved lægemidler til oral brug kan sorbitol påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig.

## Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. foliepose, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*In vitro*-studier indikerer, at raltegravir ikke er et substrat for CYP-enzymen, ikke hæmmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A, ikke hæmmer UDP-glucuronosyltransferaserne (UGT) 1A1 og 2B7, ikke inducerer CYP3A4 og ikke hæmmer P-glykoproteinmedieret transport. Baseret på disse data forventes raltegravir ikke at påvirke farmakokinetikken af lægemidler, der er substrater for disse enzymer eller P-glykoprotein.

Baseret på *in vitro*- og *in vivo*-studier elimineres raltegravir hovedsageligt ved metabolisme via UGT1A1-medieret glucuronidering.

Der er observeret betydelig inter- og intra-individuel variabilitet i raltegravirs farmakokinetik.



### Raltegravirs virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Raltegravir havde i interaktionsstudier ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af etravirin, maraviroc, tenofoviridisoproxilfumarat, hormonel kontraception, methadon, midazolam eller boceprevir.

I nogle studier medførte samtidig administration af raltegravir og darunavir et beskedent fald i darunavirs plasmakonzentration; mekanismen for denne virkning er ukendt. Raltegravirs virkning på darunavirs plasmakonzentration synes dog ikke at være klinisk relevant.

### Andre lægemidlers virkning på raltegravirs farmakokinetik

Forudsat at raltegravir primært metaboliseres via UGT1A1, bør der udvises forsigtighed, når raltegravir administreres sammen med potente inducere af UGT1A1 (f.eks. rifampicin). Rifampicin reducerer plasmakonzentrationen af raltegravir; indvirkningen på raltegravirs virkning er ukendt. Hvis samtidig administration med rifampicin er uundgåelig, kan en dobbelt dosis raltegravir dog overvejes hos voksne. Der foreligger ingen data til vejledning for samtidig administration af raltegravir og rifampicin hos patienter under 18 år (se pkt. 4.4). Indvirkningen af andre stærke inducere af lægemiddelmetaboliserende enzymer, såsom phenytoin og phenobarbital, på UGT1A1 er ukendt. Mindre potente inducere (f.eks. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoider, perikon, pioglitazon) kan anvendes sammen med den anbefalede dosis raltegravir.

Administration af raltegravir sammen med lægemidler, der er kendt som potente UGT1A1-hæmmere (f.eks. atazanavir), kan øge raltegravirs plasmakonzentrationer. Mindre potente UGT1A1-hæmmere (f.eks. indinavir, saquinavir) kan også øge raltegravirs plasmakonzentration, men i mindre grad end atazanavir. Desuden kan tenofoviridisoproxilfumarat øge raltegravirs plasmakonzentrationer, men mekanismen for denne effekt er ukendt (se tabel 3). En stor del af patienterne i de kliniske studier fik atazanavir og/eller tenofoviridisoproxilfumarat, og begge lægemidler medførte stigning i raltegravirs plasmakonzentrationer i de optimerede baggrundsregimer. Den sikkerhedsprofil, der blev observeret hos patienter, som fik atazanavir og/eller tenofoviridisoproxilfumarat, var sædvanligvis den samme som sikkerhedsprofilen hos patienter, der ikke fik disse lægemidler. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig.

Samtidig administration af raltegravir og antacida, der indeholder divalente metalkationer, kan reducere absorptionen af raltegravir på grund af kelation, hvilket medfører et fald i raltegravirs plasmakonzentration. Indtagelse af aluminium og/eller magnesiumholdige antacida inden for 6 timer af administration af raltegravir reducerede raltegravirs plasmakonzentration væsentligt. Administration af raltegravir sammen med aluminium- og/eller magnesiumholdige antacida frarådes derfor. Samtidig administration af raltegravir og et calciumcarbonatholdigt antacidum reducerede raltegravirs plasmakonzentration; denne interaktion anses dog ikke for klinisk relevant. Når raltegravir administreres sammen med calciumcarbonat-holdige antacida, er dosisjustering derfor ikke påkrævet.

Samtidig administration af raltegravir og andre lægemidler, der øger pH i mavesækken (f.eks. omeprazol og famotidin), kan øge absorptionen af raltegravir og resultere i øget plasmakonzentration af raltegravir (se tabel 3). Sikkerhedsprofilen for subgruppen af patienter i fase III, som tog protonpumpehæmmere eller H<sub>2</sub>-antagonister, var den samme som hos dem, der ikke tog disse lægemidler mod for meget mavesyre. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig ved anvendelse sammen med protonpumpehæmmere eller H<sub>2</sub>-antagonist.

Alle interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**Tabel 3**  
**Farmakokinetiske interaktionsdata**

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion (mekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<b>ANTIRETROVIRALE LÆGEMIDLER</b>		
<i>Proteasehæmmere (PI)</i>		
<b>atazanavir /ritonavir</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↑41% raltegravir C <sub>12t</sub> ↑77% raltegravir C <sub>max</sub> ↑24%  (UGT1A1-hæmning)	Dosisjustering af raltegravir er ikke nødvendig for.
<b>tipranavir /ritonavir</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓24% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓55% raltegravir C <sub>max</sub> ↓18%  (UGT1A1-induktion)	Dosisjustering af raltegravir er ikke nødvendig.
<i>Non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere (NNRTIer)</i>		
<b>efavirenz</b> (raltegravir 400 mg enkeltdosis)	raltegravir AUC ↓36% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓21% raltegravir C <sub>max</sub> ↓36%  (UGT1A1-induktion)	Dosisjustering af raltegravir er ikke nødvendig.
<b>etravirin</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓10% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓34% raltegravir C <sub>max</sub> ↓11%  (UGT1A1-induktion)  etravirin AUC ↑10% etravirin C <sub>12t</sub> ↑17% etravirin C <sub>max</sub> ↑4%	Dosisjustering af raltegravir eller etravirin er ikke nødvendig.
<i>Nukleoside/tide reverse transkriptasehæmmere</i>		
<b>tenofovirdisoproxilfumarat</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↑49% raltegravir C <sub>12t</sub> ↑3% raltegravir C <sub>max</sub> ↑64%  (interaktionsmekanisme ukendt)  tenofovir AUC ↓10% tenofovir C <sub>24t</sub> ↓13% tenofovir C <sub>max</sub> ↓23%	Dosisjustering af raltegravir eller tenofovirdisoproxilfumarat er ikke nødvendig.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion (mekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<i>CCR5-hæmmere</i>		
<b>maraviroc</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓37% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓28% raltegravir C <sub>max</sub> ↓33%  (interaktionsmekanisme ukendt)  maraviroc AUC ↓14% maraviroc C <sub>12t</sub> ↓10% maraviroc C <sub>max</sub> ↓21%	Dosisjustering af raltegravir eller maraviroc er ikke nødvendig.
<b>LÆGEMIDLER MOD HCV</b>		
<i>NS3/4A proteasehæmmere (PI)</i>		
<b>boceprevir</b> (raltegravir 400 mg enkeltdosis)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓ 25% raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 11%  (interaktionsmekanisme ukendt)	Dosisjustering af raltegravir eller boceprevir er ikke nødvendig.
<b>ANTIMIKROBIELLE LÆGEMIDLER</b>		
<i>Svampemidler</i>		
<b>rifampicin</b> (raltegravir 400 mg enkeltdosis)	raltegravir AUC ↓40% raltegravir C <sub>12t</sub> ↓61% raltegravir C <sub>max</sub> ↓38%  (UGT1A1-induktion)	Rifampicin reducerer raltegravirs plasmakoncentration. Hvis samtidig administration med rifampicin er uundgåelig, kan en dobbelt dosis raltegravir overvejes. (se pkt. 4.4).
<b>SEDATIVA</b>		
<b>midazolam</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	midazolam AUC ↓8% midazolam C <sub>max</sub> ↑3%	Dosisjustering af raltegravir eller midazolam er ikke nødvendig.  Disse resultater indikerer, at raltegravir ikke inducerer eller hæmmer CYP3A4, og raltegravir forventes således ikke at påvirke farmakokinetikken af de lægemidler, som er CYP3A4-substrater.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion (mekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<b>ANTACIDA INDEHOLDENDE METALKATIONER</b>		
<b>antacidum med aluminium- og magnesiumhydroxid</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓ 49% raltegravir C <sub>12 t</sub> ↓ 63% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 44%  <u>2 timer før raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C <sub>12 t</sub> ↓ 56% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 51%  <u>2 timer efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C <sub>12 t</sub> ↓ 57% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 24%  <u>6 timer før raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13% raltegravir C <sub>12 t</sub> ↓ 50% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10%  <u>6 timer efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11% raltegravir C <sub>12 t</sub> ↓ 49% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10%  (kelation med metalkation)	Antacida med aluminium og magnesium nedsætter raltegravirs plasmakoncentration. Administration af raltegravir sammen med aluminium- og/eller magnesiumholdige antacida frarådes.
<b>antacidum med calciumcarbonat</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C <sub>12 t</sub> ↓ 32% raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 52%  (kelation med metalkation)	Dosisjustering af raltegravir er ikke nødvendig.
<b>ANDRE METALKATIONER</b>		
<b>jernsalte</b>	Forventet: Raltegravir AUC ↓  (kelation med metalkation)	Ved samtidig administration forventes jernsalte at nedsætte raltegravirs plasmakoncentration; hvis jernsalte tages med mindst to timer mellem administration af raltegravir og jernsalte, kan denne virkning begrænses.
<b>H<sub>2</sub>-BLOKKERE OG PROTONPUMPEHÆMMERE</b>		
<b>omeprazol</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C <sub>12 t</sub> ↑ 24% raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 51%  (øget opløselighed)	Dosisjustering af raltegravir er ikke nødvendig.
<b>famotidin</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C <sub>12 t</sub> ↑ 6% raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 60%  (øget opløselighed)	Dosisjustering af raltegravir er ikke nødvendig.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion (mekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<b>HORMONEL ANTIKONCEPTION</b>		
<b>Ethinylestradiol</b> <b>Norelgestromin</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	Ethinylestradiol AUC ↓ 2% Ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 6% Norelgestromin AUC ↑ 14% Norelgestromin C <sub>max</sub> ↑ 29%	Dosisjustering af raltegravir eller hormonelle antikonceptionsmidler (østrogen- og/eller progesteronbaserede) er ikke nødvendig.
<b>OPIOIDANALGETIKA</b>		
<b>methadon</b> (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	methadon AUC ↔ methadon C <sub>max</sub> ↔	Dosisjustering af raltegravir eller methadon er ikke nødvendig.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Der er ingen data for anvendelse af raltegravir granulat til oral suspension til gravide kvinder. Data fra anvendelse af raltegravir hos et stort antal gravide kvinder med eksponering for raltegravir 400 mg to gange dagligt i første trimester (mere end 1.000 prospektive graviditeter) indikerer ingen misdannende toksicitet. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Data fra anvendelse af raltegravir hos et begrænset antal gravide kvinder med eksponering for raltegravir 400 mg to gange dagligt i andet og/eller tredje trimester (mellem 300-1.000 prospektive graviditeter) indikerer ingen øget risiko for føtal/neonatal toksicitet.

Raltegravir granulat til oral suspension må kun anvendes under graviditet, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret. Se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger.

#### *Antiretroviralt graviditetsregister*

Der er oprettet et antiretroviralt graviditetsregister med henblik på monitorering af materielle/føtale resultater fra patienter, der uforvarende har fået raltegravir under graviditeten. Læger opfordres til at registrere patienterne i dette register.

Generelt ved beslutning om anvendelse af antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv-infektion hos gravide for dermed at reducere risikoen for vertikal overførsel af hiv til det nyfødte barn bør data både fra dyreforsøg og klinisk erfaring hos gravide tages i betragtning for at kunne beskrive sikkerheden for fostret.

### Amning

Raltegravir/metaboliter udskilles i human mælk i så stor en mængde, at en påvirkning af ammede nyfødte/spædbørn er sandsynlig. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at raltegravir/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

### Fertilitet

Der er ikke set virkning på fertiliteten hos han- og hunrotter ved doser på op til 600 mg/kg/dag, hvilket resulterede i en eksponering, der var 3 gange højere end eksponeringen ved den anbefalede dosis til mennesker.

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er blevet rapporteret om svimmelhed hos nogle patienter under behandling med regimer, der indeholdt raltegravir. Svimmelhed kan påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

#### 4.8 Bivirkninger

##### Opsummering af sikkerhedsprofilen

I randomiserede kliniske studier blev raltegravir 400 mg administreret to gange dagligt i kombination med faste regimer eller optimerede baggrundsbehandlingsregimer til behandlingsnaive (N=547) og behandlingserfarne (N=462) voksne i op til 96 uger. Yderligere 531 behandlingsnaive voksne havde fået raltegravir 1.200 mg en gang dagligt sammen med emtricitabin og tenofoviridisoproxilfumarat i op til 96 uger. Se pkt. 5.1.

De hyppigst rapporterede bivirkninger under behandling var hovedpine, kvalme og abdominalsmerter. De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger var immunreaktiveringssyndrom og udslæt. Hyppigheden for seponering af raltegravir på grund af bivirkninger var 5% eller mindre i kliniske studier.

Bivirkningen rbdomyolyse blev rapporteret med hyppigheden ikke almindelig i forbindelse med brug af raltegravir 400 mg to gange dagligt efter markedsføring.

##### Bivirkningstabel

De kliniske bivirkninger, som investigatorene anså for at være relateret til raltegravir (alene eller i kombination med anden ART), samt bivirkninger opstået i forbindelse med brug efter markedsføring, er nævnt nedenfor i henhold til systemorganklasse. Hyppighed er defineret som almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombination med anden ART)</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Genital herpes, folliculitis, gastroenteritis, herpes simplex, herpes virusinfektion, herpes zoster, influenza, byld i lymfeknude, molluscum contagiosum, nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektion
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke almindelig	Papillomer i huden
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Anæmi, jernmangelanæmi, smerter i lymfeknuder, lymfadenopati, neutropeni, trombocytopeni
Immunsystemet	Ikke almindelig	Immunreaktiveringssyndrom, lægemiddeloverfølsomhed, overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	Almindelig  Ikke almindelig	Nedsat appetit  Kakeksi, diabetes mellitus, dyslipidæmi, hyperkolesterolemie, hyperglykæmi, hyperlipidæmi, hyperfagi, øget appetit, polydipsi, unormal fordeling af kropsfedt

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hypighed</b>	<b>Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombination med anden ART)</b>
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Unormale drømme, insomni, mareridt, unormal adfærd, depression
	Ikke almindelig	Mentale forstyrrelser, selvmordsforsøg, angst, konfusion, forsænket stemningsleje, major depression, afbrudt søvnmønster, ændret stemningsleje, panikanfald, søvnforstyrrelser, suicidale tanker, suicidal adfærd (især hos patienter med psykisk sygdom i anamnesen)
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed, hovedpine, psykomotorisk hyperaktivitet
	Ikke almindelig	Amnesi, karpaltunnelsyndrom, kognitiv forstyrrelse, opmærksomhedsforstyrrelse, postural svimmelhed, dysgeusi, hypersomnia, hypæstesi, letargi, hukommelsessvækkelse, migræne, perifer neuropati, paræstesi, døsigthed, spændingshovedpine, tremor, dårlig søvnkvalitet
Øjne	Ikke almindelig	Synssvækkelse
Øre og labyrint	Almindelig	Vertigo
	Ikke almindelig	Tinnitus
Hjerte	Ikke almindelig	Palpitationer, sinusbradykardi, ventrikulære ekstrasystoler
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig	Hedeture, hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig	Dysfoni, epistaxis, nasal kongestion,
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Abdominal distention, abdominal smerte, diarré, flatulens, kvalme, opkastning, dyspepsi
	Ikke almindelig	Gastritis, abdominale gener, øvre abdominal smerte, abdominal ømhed, anorektale gener, obstipation, mundtørhed, epigastrisk ubehag, erosiv duodenit, eructatio, gastroøsofageal reflux, gingivitis, glossitis, odysofagi, akut pankreatitis, ulcus pepticum, rektalblødning
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Hepatitis, leversteatose, alkoholisk hepatitis, leversvigt

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger Raltegravir (alene eller i kombination med anden ART)
Hud og subkutane væv	Almindelig  Ikke almindelig	Udslæt  Akne, alopeci, akneiform dermatitis, tør hud, erytem, tab af fedt i ansigtet, hyperhidrose, lipoatrofi, erhvervet lipodystrofi, lipohypertrofi, nattesved, prurigo, pruritus, generaliseret pruritus, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, kløende udslæt, hudlæsioner, urticaria, xeroderma, Stevens-Johnsons syndrom, lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Artralgi, artrit, rygsmerter, lændesmerter, smerter i knogler, led og muskler, myalgi, nakkesmerter, osteopeni, smerter i ekstremiteterne, tendinitis, rabdomyolyse
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Nyresvigt, nefritis, nefrolitiasis, nykturi, nyrecyste, nedsat nyrefunktion, tubulo-interstitiel nefritis
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Erekttil dysfunktion, gynækomasti, menopausesymptomer
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig  Ikke almindelig	Asteni, træthed, pyreksi  Gener i brystet, kuldegysninger, ansigtsødem, øget fedtvæv, anspændthed, utilpashed, submandibulær hævelse, perifere ødemer, smerter
Undersøgelser	Almindelig  Ikke almindelig	Øget ALAT, øget ASAT, atypiske lymfocytter, øget mængde af triglycerider i blodet, stigning i lipase, øget indhold af pancreasamylase i blodet  Reduceret absolut neutrofilværdi, forhøjet alkalisk fosfatase, fald i albumin, forhøjet blodamylase, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet kolesteroltal, stigning i serumkreatinin, stigning i blodsukker, stigning i karbamidkvælstof, forhøjet kreatinfosfokinase, stigning i fastebloodsukker, sukker i urinen, stigning i HDL, forhøjet international normaliseret ratio (INR), stigning i LDL, fald i antal blodplader, positiv test for røde blodlegemer i urinen, øget abdominalomfang, vægtøgning, fald i antal hvide blodlegemer.
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	Uforsættlig overdosering

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Cancer blev rapporteret hos behandlingserfarne og behandlingsnaive patienter, som startede i behandling med raltegravir sammen med andre antiretrovirale lægemidler. Type og hyppighed af de specifikke cancerformer svarede til dem, som kan forventes i en yderst immundeficient population. Risikoen for udvikling af cancer i disse studier var den samme i de grupper, som fik raltegravir og i de grupper, der fik sammenligningspræparater.

Der blev observeret abnorme laboratorieværdier for kreatinkinase, grad 2-4, hos patienter, der blev behandlet med raltegravir. Der er rapporteret om myopati og rabdomyolyse. Raltegravir bør anvendes



med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft myopati eller rabdomyolyse eller er prædisponerede for det, inklusive andre lægemidler, der er associeret med disse tilstande (se pkt. 4.4).

Der har været rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos især patienter med generelt kendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

For hver af følgende kliniske bivirkninger var der mindst en alvorlig hændelse: genital herpes, anæmi, immunreaktiveringssyndrom, depression, mentale forstyrrelser, selvmordsforsøg, gastritis, hepatitis, nedsat nyrefunktion, accidentel overdosering.

I kliniske studier med behandlingserfarne patienter sås udslæt oftere, uanset kausalitet, ved behandlingsregimer med raltegravir og darunavir end ved de regimer, der indeholdt raltegravir uden darunavir eller darunavir uden raltegravir. Udslæt, som investigator anså for at være lægemiddelrelateret, forekom med samme frekvens. Frekvensen af udslæt (af alle årsager), justeret i forhold til eksponering, var henholdsvis 10,9; 4,2 og 3,8 pr. 100 patientår; og for lægemiddelrelateret udslæt var den henholdsvis 2,4; 1,1 og 2,3 pr. 100 patientår. Sværhedsgraden af udslæt set i kliniske studier var let til moderat og medførte ikke seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

#### *Patienter koinficeret med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus*

I kliniske studier var der 79 patienter koinficeret med hepatitis B, 84 koinficeret med hepatitis C og 8 patienter koinficeret med hepatitis B og C, som blev behandlet med raltegravir i kombination med andre lægemidler til hiv-1. Generelt var sikkerhedsprofilen for raltegravir hos patienter med hepatitis B- og/eller hepatitis C-viruskoinfektion den samme som hos patienter uden hepatitis B- og/eller hepatitis C-viruskoinfektion, selvom hyppigheden af uregelmæssigheder vedrørende ASAT og ALAT var noget højere i undergruppen koinficeret med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus.

Abnorme laboratorieværdier af grad 2 eller højere hos behandlingserfarne patienter, som viser en forværring af ASAT, ALAT eller totalbilirubin i forhold til *baseline*, forekom ved uge 96 hos henholdsvis 29%, 34% og 13% af de koinficerede patienter, der fik raltegravir, sammenlignet med henholdsvis 11%, 10% og 9% af alle andre patienter, der blev behandlet med raltegravir. Abnorme laboratorieværdier af grad 2 eller højere hos behandlingsnaive patienter, som viser en forværring af ASAT, ALAT eller totalbilirubin i forhold til *baseline*, forekom ved uge 240 hos henholdsvis 22%, 44% og 17% af de koinficerede patienter, der fik raltegravir, sammenlignet med henholdsvis 13%, 13% og 5% af alle andre patienter, der blev behandlet med raltegravir.

#### Pædiatrisk population

##### *Børn og unge i alderen 2 til 18 år*

Raltegravir er blevet undersøgt hos 126 antiretrovirale behandlingserfarne hiv-1-inficerede børn og unge i alderen 2 til 18 år i kombination med andre antiretrovirale lægemidler i IMPAACT P1066 (se pkt. 5.1 og 5.2). Af de 126 patienter fik 96 den anbefalede dosis raltegravir.

Hos disse 96 børn og unge var bivirkningernes frekvens, type og sværhedsgrad til og med uge 48 de samme som set hos voksne patienter.

En patient fik lægemiddelrelaterede kliniske bivirkninger i form af psykomotorisk hyperaktivitet, abnorm adfærd samt insomni af grad 3; en patient fik alvorligt lægemiddelrelateret allergisk udslæt af grad 2.

En patient oplevede lægemiddelrelaterede abnorme laboratorieværdier, ASAT grad 4 og ALAT grad 3, som blev anset for alvorligt.

#### *Spædbørn og småbørn i alderen 4 uger til under 2 år*

Raltegravir er også blevet undersøgt hos 26 hiv-1-inficerede spædbørn og småbørn i alderen 4 uger til under 2 år i kombination med andre antiretrovirale midler i IMPAACT P1066 (se pkt. 5.1 og 5.2).

Hos disse 26 spædbørn og småbørn var bivirkningernes frekvens, type og sværhedsgrad til og med uge 48 de samme som set hos voksne patienter.

En patient fik alvorligt lægemiddelrelateret allergisk udslæt af grad 3, som medførte seponering af behandlingen.

#### *Hiv-1-eksponerede nyfødte*

I IMPAACT P1110 (se pkt. 5.2) havde egnede spædbørn en gestationsalder på mindst 37 uger og vejede mindst 2 kg. 16 nyfødte fik 2 doser ISENTRESS i løbet af de 2 første leveuger, og 26 nyfødte fik 6 ugers daglig dosering. Alle blev fulgt i 24 uger. Der var ingen lægemiddelrelaterede kliniske bivirkninger og tre lægemiddelrelaterede bivirkninger fundet i laboratorieundersøgelser (et tilfælde af forbigående grad 4 neutropeni hos en forsøgsperson, der havde fået zidovudin som forebyggende behandling til at forhindre overførsel af hiv-smitte fra mor til barn (PMTCT), og to tilfælde af forhøjet bilirubin (en af hver, grad 1 og grad 2), som blev anset for at være ikke alvorlige og som ikke påkrævede specifik behandling).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidler. Sundhedspersoner anmodes om at indberette formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

## **4.9 Overdosering**

Der findes ingen specifik information om behandling af overdosering i forbindelse med raltegravir.

I tilfælde af overdosering er det hensigtsmæssigt at anvende understøttende standardiserede foranstaltninger, f.eks. fjerne uabsorberet lægemiddel fra mave-tarm-kanalen, foretage klinisk monitorering (inklusive elektrokardiogram) og igangsætte understøttende behandling, hvis dette er nødvendigt. Det bør tages med i overvejelserne, at raltegravir til klinisk anvendelse er præsenteret som kaliumsalt. Det vides ikke, i hvilken grad raltegravir er dialyserbart.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antivirale lægemidler til systemisk anvendelse, integrasehæmmere, ATC-kode: J05AJ01

#### Virkningsmekanisme

Raltegravir er en hiv-integrasehæmmer af genomoverførsel, som virker mod humant immundefekt-virus (hiv-1). Raltegravir hæmmer den katalytiske aktivitet af integrase, som er et hiv-kodet enzym, der er nødvendig for viral replikation. Hæmning af integrase hindrer den kovalente insertion, eller integration, af hiv-genomet i værtscellegenomet. Hiv-genomer, som ikke integrerer, kan ikke lede produktionen af nye infektiøse viruspartikler, så integrationshæmning hindrer udbredelse af virusinfektionen.

## Antiviral aktivitet *in vitro*

Raltegravir i koncentrationer på  $31 \pm 20$  nM resulterede i 95% hæmning ( $IC_{95}$ ) af hiv-1 replikation (i forhold til en ubehandlet virusinficeret kultur) i humane T-lymfoide cellekulturer inficeret med cellelinje-adapteret hiv-1 variant H9IIIB. Desuden hæmmede raltegravir den virale replikation i kulturer af mitogenaktiverede mononukleære celler fra humant perifert blod inficeret med forskellige, primære kliniske isolater af hiv-1, inklusive isolater fra 5 non-B-subtyper, og isolater, som var resistente over for reverse transkriptasehæmmere og proteasehæmmere. I en infektionstest i enkeltserie hæmmede raltegravir infektion af 23 hiv-isolater, der repræsenterede 5 non-B-subtyper og 5 cirkulerende rekombinante former med  $IC_{50}$ -værdier fra 5 til 12 nM.

## Resistens

De fleste af de isolerede vira fra patienter, som ikke havde effekt af raltegravir, havde høj resistens over for raltegravir, hvilket var et resultat af forekomsten af to eller flere mutationer i hiv-integrase. De fleste havde en signaturmutation ved aminosyre 155 (N155 ændrede sig til H), aminosyre 148 (Q148 ændrede sig til H, K eller R) eller aminosyre 143 (Y143 ændrede sig til H, C eller R) sammen med en eller flere andre integrasemutationer (f.eks. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Signaturmutationerne reducerer den virale modtagelighed over for raltegravir og tilføjelse af andre mutationer medfører en yderligere reduktion af raltegravirs modtagelighed. Faktorer, som reducerede sandsynligheden for udvikling af resistens, omfattede et lavt viralt load ved *baseline* samt brug af andre aktive antiretrovirale lægemidler. Mutationer, der fører til resistens over for raltegravir, fører generelt også til resistens over for hiv-integrase genomoverførselshæmmeren elvitegravir. Mutationer ved aminosyre 143 fører til større resistens over for raltegravir end elvitegravir, og E92Q-mutationer fører til større resistens over for elvitegravir end raltegravir. Vira, der skjuler en mutation ved aminosyre 148 sammen med en eller flere andre raltegravir resistensmutationer, kan også medføre klinisk signifikant resistens over for dolutegravir.

## Klinisk erfaring

Evidens for klinisk effekt af raltegravir blev baseret på analyserne af 96-ugers data fra to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier (BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2, Protokol 018 og 019) hos antiretrovirale behandlingserfarne hiv-1 inficerede voksne patienter samt analysen fra 240-ugers data fra et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret studie (STARTMRK, Protokol 021) hos antiretrovirale behandlingsnaive hiv-1 inficerede voksne patienter.

## Virkning

### *Behandlingserfarne voksne patienter*

BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2 (randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudier) vurderede sikkerheden og den antiretrovirale aktivitet af raltegravir 400 mg to gange dagligt *versus* placebo i en kombination med OBT hos hiv-inficerede patienter, i alderen 16 år og ældre, der har dokumenteret resistens over for mindst ét lægemiddel i hver af de 3 klasser (NRTIere, NNRTIere, PIere) af antiretroviral terapi. Før randomisering blev OBT valgt af investigator på baggrund af patientens behandlingsanamnese, samt testning af genotypisk og fænotypisk virusresistens ved *baseline*.

Patientdemografi (køn, alder og race) og karakteristika ved *baseline* var sammenlignelige for de grupper, der fik raltegravir 400 mg to gange dagligt, og placebo grupperne. Patienterne havde tidligere været eksponeret for gennemsnitligt 12 antiretrovirale lægemidler i gennemsnitligt 10 år. Der blev anvendt gennemsnitligt 4 ARTer i OBT.

### *Resultater af uge 48- og 96-analyser*

Holdbare resultater (uge 48 og uge 96) for patienter, der fik den anbefalede dosis raltegravir 400 mg to gange dagligt, fra de poolede studier BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2, fremgår af tabel 4.

**Tabel 4**  
**Effektresultater ved uge 48 og 96**

Parameter	48 uger		96 uger	
	Raltegravir 400 mg to gange dagligt + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg to gange dagligt + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
<b>Procent hiv-RNA &lt; 400 kopier/ml (95% CI)</b>				
Alle patienter <sup>†</sup>	72 (68; 76)	37 (31; 44)	62 (57; 66)	28 (23; 34)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	62 (53; 69)	17 (9; 27)	53 (45; 61)	15 (8; 25)
≤ 100.000 kopier/ml	82 (77; 86)	49 (41; 58)	74 (69; 79)	39 (31; 47)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm <sup>3</sup>	61 (53; 69)	21 (13; 32)	51 (42; 60)	14 (7; 24)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	80 (73; 85)	44 (33; 55)	70 (62; 77)	36 (25; 48)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	83 (76; 89)	51 (39; 63)	78 (70; 85)	42 (30; 55)
Sensitivitets-score (GSS) <sup>§</sup>				
0	52 (42; 61)	8 (3; 17)	46 (36; 56)	5 (1; 13)
1	81 (75; 87)	40 (30; 51)	76 (69; 83)	31 (22; 42)
2 og højere	84 (77; 89)	65 (52; 76)	71 (63; 78)	56 (43; 69)
<b>Procent hiv-RNA &lt; 50 kopier/ml (95% CI)</b>				
Alle patienter <sup>†</sup>	62 (57; 67)	33 (27; 39)	57 (52; 62)	26 (21; 32)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	48 (40; 56)	16 (8; 26)	47 (39; 55)	13 (7; 23)
≤ 100.000 kopier/ml	73 (68; 78)	43 (35; 52)	70 (64; 75)	36 (28; 45)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm <sup>3</sup>	50 (41; 58)	20 (12; 31)	50 (41; 58)	13 (6; 22)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	67 (59; 74)	39 (28; 50)	65 (57; 72)	32 (22; 44)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	76 (68; 83)	44 (32; 56)	71 (62; 78)	41 (29; 53)
Sensitivitets-score (GSS) <sup>§</sup>				
0	45 (35; 54)	3 (0; 11)	41 (32; 51)	5 (1; 13)
1	67 (59; 74)	37 (27; 48)	72 (64; 79)	28 (19; 39)
2 og højere	75 (68; 82)	59 (46; 71)	65 (56; 72)	53 (40; 66)
<b>Gennemsnitlig ændring i CD4-celletal (95% CI), celler/mm<sup>3</sup></b>				
Alle patienter <sup>‡</sup>	109 (98; 121)	45 (32; 57)	123 (110; 137)	49 (35; 63)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	126 (107; 144)	36 (17; 55)	140 (115; 165)	40 (16; 65)
≤ 100.000 kopier/ml	100 (86; 115)	49 (33; 65)	114 (98; 131)	53 (36; 70)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm <sup>3</sup>	121 (100; 142)	33 (18; 48)	130 (104; 156)	42 (17; 67)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	104 (88; 119)	47 (28; 66)	123 (103; 144)	56 (34; 79)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	104 (80; 129)	54 (24; 84)	117 (90; 143)	48 (23; 73)
Sensitivitets-score (GSS) <sup>§</sup>				
0	81 (55; 106)	11 (4; 26)	97 (70; 124)	15 (-0; 31)
1	113 (96; 130)	44 (24; 63)	132 (111; 154)	45 (24; 66)
2 og højere	125 (105; 144)	76 (48; 103)	134 (108; 159)	90 (57; 123)

<sup>†</sup> Non-completer er lig med failure: Patienter, som stoppede før tid, beregnes derefter som failure. Antal patienter (%) med respons samt 95% konfidensintervaller (CI) er opgivet.

<sup>‡</sup> Ved den prognostiske analyse blev virologisk svigt analyseret som "carry forward" for procent med henholdsvis < 400 og ≤ 50 kopier/ml. Til opgørelsen af gennemsnitlige CD4-ændringer blev *baseline*-carry-forward anvendt ved analyse af virologisk svigt.

<sup>§</sup> Den genotypiske sensitivitetsscore (GSS) defineredes som det totale antal orale antiretrovirale behandlinger i OBT, for hvilke en patients virale isolat viste genotypisk sensitivitet på baggrund af genotypisk resistenstest. Anvendelse af enfuvirtid i OBT til enfuvirtid-naive patienter blev beregnet som et aktivt lægemiddel i OBT. På samme måde blev anvendelse af darunavir i OBT til darunavir-naive patienter beregnet som et aktivt lægemiddel i OBT.

Raltegravir opnåede virologisk respons (med Non-Completer = Failure-analysen) for hiv-RNA < 50 kopier/ml hos 61,7% af patienterne ved uge 16, hos 62,1% ved uge 48 og hos 57,0% ved uge 96. Nogle patienter oplevede viral rebound mellem uge 16 og uge 96. Faktorer, der er forbundet med failure, omfatter høj viral belastning ved *baseline* og OBT, som ikke omfattede mindst ét potent aktivt middel.

### Skift til raltegravir

SWITCHMRK 1 og 2-studierne (Protokol 032 og 033) vurderede hiv-1-inficerede patienter, der fik suppressiv (screening hiv-RNA < 50 kopier/ml; stabilt regime > 3 måneder) behandling med lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 tabletter to gange dagligt plus mindst 2 nukleoside reverse transkriptasehæmmere og randomiserede dem 1:1 til at fortsætte med lopinavir (+) ritonavir 2 tabletter to gange dagligt (n = henholdsvis 174 og 178) eller erstatte lopinavir (+) ritonavir med raltegravir 400 mg to gange dagligt (n = henholdsvis 174 og 176). Patienter med virologisk svigt i anamnesen blev ikke ekskluderet, og antallet af tidligere antiretrovirale behandlinger var ikke begrænset.

Disse studier blev afsluttet efter analysen af primær effekt i uge 24, fordi de ikke kunne påvise non-inferioritet for raltegravir i forhold til lopinavir (+) ritonavir. I begge studier i uge 24 blev hæmning af hiv-RNA til under 50 kopier/ml opretholdt hos 84,4% af raltegravirgruppen *versus* 90,6% af lopinavir (+) ritonavir-gruppen (non-completers = failure). Se pkt. 4.4 om nødvendigheden af at administrere raltegravir sammen med to andre aktive lægemidler.

### Behandlingsnaive voksne patienter

STARTMRK (randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret multicenterstudie) vurderede sikkerhed og antiretroviral aktivitet af raltegravir 400 mg to gange dagligt *versus* efavirenz 600 mg ved sengetid i en kombination med emtricitabin (+) tenofoviridisoproxilfumarat hos behandlingsnaive hiv-inficerede patienter med hiv-RNA > 5.000 kopier/ml. Randomisering blev stratificeret ved screening af hiv-RNA-koncentrationen ( $\leq 50.000$  kopier/ml og  $> 50.000$  kopier/ml) og ved hepatitis B- eller C-status (positiv eller negativ).

Patientdemografi (køn, alder og race) og karakteristika ved *baseline* var sammenlignelige for den gruppe, der fik raltegravir 400 mg to gange dagligt og gruppen, der fik efavirenz 600 mg ved sengetid.

### Resultater af uge 48- og 240-analyserne

Med hensyn til det primære endepunkt var andelen af patienter, der opnåede hiv-RNA < 50 kopier/ml i uge 48, 241/280 (86,1%) i gruppen, der fik raltegravir, og 230/281 (81,9%) i gruppen, der fik efavirenz. Behandlingsdifferencen (raltegravir – efavirenz) var 4,2% med associeret 95% konfidensinterval (-1,9; 10,3), hvilket fastslog, at raltegravir er non-inferior til efavirenz (p-værdi for non-inferioritet < 0,001). Ved uge 240 var behandlingsdifferencen (raltegravir – efavirenz) 9,5% med associeret 95% konfidensinterval (1,7; 17,3). Resultaterne fra STARTMRK ved uge 48 og uge 240 for patienter på den anbefalede dosis raltegravir på 400 mg to gange dagligt ses i tabel 5.

**Tabel 5**  
**Effektresultater ved uge 48 og 240**

STARTMRK-studiet	48 uger		240 uger	
	Raltegravir 400 mg to gange dagligt (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)	Raltegravir 400 mg to gange dagligt (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)
<b>Procent hiv-RNA &lt; 50 kopier/ml (95% CI)</b>				
Alle patienter <sup>†</sup>	86 (81; 90)	82 (77; 86)	71 (65; 76)	61 (55; 67)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	91 (85; 95)	89 (83; 94)	70 (62; 77)	65 (56; 72)
≤ 100.000 kopier/ml	93 (86; 97)	89 (82; 94)	72 (64; 80)	58 (49; 66)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm <sup>3</sup>	84 (64; 95)	86 (67; 96)	58 (37; 77)	77 (58; 90)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	89 (81; 95)	86 (77; 92)	67 (57; 76)	60 (50; 69)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	94 (89; 98)	92 (87; 96)	76 (68; 82)	60 (51; 68)
Virusundertype Clade B	90 (85; 94)	89 (83; 93)	71 (65; 77)	59 (52; 65)
Non-Clade B	96 (87; 100)	91 (78; 97)	68 (54; 79)	70 (54; 82)
<b>Gennemsnitlig ændring af CD4-tal (95% CI), celler/mm<sup>3</sup></b>				
Alle patienter <sup>‡</sup>	189 (174; 204)	163 (148; 178)	374 (345; 403)	312 (284; 339)
Karakteristika ved <i>baseline</i> <sup>‡</sup>				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	196 (174; 219)	192 (169; 214)	392 (350; 435)	329 (293; 364)

STARTMRK-studiet	48 uger		240 uger	
	Raltegravir 400 mg to gange dagligt (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)	Raltegravir 400 mg to gange dagligt (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)
≤ 100.000 kopier/ml	180 (160; 200)	134 (115; 153)	350 (312; 388)	294 (251; 337)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm <sup>3</sup>	170 (122; 218)	152 (123; 180)	304 (209; 399)	314 (242; 386)
> 50 og ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	193 (169; 217)	175 (151; 198)	413 (360; 465)	306 (264; 348)
> 200 celler/mm <sup>3</sup>	190 (168; 212)	157 (134; 181)	358 (321; 395)	316 (272; 359)
Virusundertype Clade B	187 (170; 204)	164 (147; 181)	380 (346; 414)	303 (272; 333)
Non-Clade B	189 (153; 225)	156 (121; 190)	332 (275; 388)	329 (260; 398)

† Non-completer er lig med failure: Patienter, som stoppede før tid, beregnes derefter som failure. Antal patienter (%) med respons samt 95% konfidensinterval (CI) er opgivet.

‡ Ved den prognostiske analyse blev virologisk svigt analyseret som "carry forward" for procent med henholdsvis < 50 og 400 kopier/ml. Til opgørelsen af gennemsnitlige CD4-ændringer blev *baseline*-carry-forward anvendt ved analyse af virologisk svigt.

Noter: Analysen er baseret på alle tilgængelige data.

Raltegravir og efavirenz blev administreret sammen med emtricitabin (+) tenofoviridisoproxilfumarat.

### Pædiatrisk population

#### Børn og unge i alderen 2 til 18 år

IMPAACT P1066 er et fase-I/II åbent, multicenterstudie til evaluering af raltegravirs farmakokinetiske profil, sikkerhed, tolerabilitet samt effektivitet hos hiv-inficerede børn. I dette studie deltog 126 behandlingserfarne børn og unge i alderen 2 til 18 år. Patienterne blev stratificeret i forhold til alder, idet de unge blev inkluderet først og derefter de yngre børn. Patienterne fik enten 400 mg tabletten (de 6 til 18-årige) eller tyggetabletten (de 2 til under 12-årige). Raltegravir blev administreret med optimeret baggrundsregime.

Den initiale *dose finding* fase omfattede intensiv farmakokinetisk evaluering. Valg af dosis var baseret på opnåelse af samme raltegravireksponering i plasma og dalkoncentration som set hos voksne samt acceptabel sikkerhed på kort sigt. Efter valg af dosis blev flere patienter inkluderet mhp. evaluering af sikkerhed på langt sigt, tolerabilitet samt effektivitet. Af de 126 patienter fik 96 den anbefalede dosis raltegravir (se pkt. 4.2).

**Tabel 6**  
**Karakteristika ved *baseline* og effektresultater ved uge 24 og 48 fra IMPAACT P1066 (2 til 18-årige)**

Parameter	Slutdosis population	
	N = 96	
<b>Demografi</b>		
Alder (år), median [interval]	13 [2-18]	
Køn: mand	49%	
<b>Race</b>		
Hvid	34%	
Sort	59%	
<b>Baseline karakteristika</b>		
Plasma hiv-1 RNA (log <sub>10</sub> kopier/ml), middelværdi [interval]	4,3 [2,7- 6]	
CD4-celletal (celler/mm <sup>3</sup> ), median [interval]	481 [0-2361]	
CD4-procent, median [interval]	23,3% [0-44]	
Hiv-1 RNA >100.000 kopier/ml	8%	
CDC hiv-kategori B eller C	59%	
<b>Tidligere antiretroviral behandling iht. klasse</b>		
NNRTI	78%	
PI	83%	
<b>Respons</b>	<b>Uge 24</b>	<b>Uge 48</b>
Opnået ≥1 log <sub>10</sub> hiv-RNA fald ift. <i>baseline</i> eller <400 kopier/ml	72%	79%
Opnået hiv-RNA <50 kopier/ml	54%	57%

Parameter	Slutdosis population	
	N = 96	
Gennemsnitligt CD4-celletal (%) stigning ift. <i>baseline</i>	119 celler/mm <sup>3</sup> (3,8%)	156 celler/mm <sup>3</sup> (4,6%)

#### Spædbørn og småbørn i alderen 4 uger til under 2 år

I IMPAACT P1066 deltog også hiv-inficerede spædbørn og småbørn i alderen 4 uger til under 2 år, som tidligere havde fået antiretroviral terapi enten som forebyggende behandling til at forhindre overførsel af hiv-smitte fra mor til barn (PMTCT) og/eller som antiretroviral kombinationsterapi til behandling af hiv-infektion. Raltegravir blev administreret som granulat til oral suspension uden hensyntagen til mad i kombination med et optimeret baggrundsregime, som inkluderede lopinavir og ritonavir hos to tredjedele af patienterne.

**Tabel 7**

**Karakteristika ved *baseline* og effektresultater ved uge 24 og 48 fra IMPAACT P1066 (i alderen 4 år til under 2 år)**

Parameter	N=26	
<b>Demografi</b>		
Alder (år), median [interval]	28 [4 -100]	
Køn: mand	65%	
Race		
Hvid	8%	
Sort	85%	
<b>Karakteristika ved <i>baseline</i></b>		
Plasma hiv-1 RNA (log <sub>10</sub> kopier/ml), middelværdi [interval]	5,7 [3,1-7]	
CD4-celletal (celler/mm <sup>3</sup> ), median [interval]	1.400 [131-3.648]	
CD4-procent, median [interval]	18,6% [3,3-39,3]	
Hiv-1 RNA >100.000 kopier/ml	69%	
CDC hiv-kategori B eller C	23%	
<b>Tidligere antiretroviral behandling iht. klasse</b>		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
<b>Respons</b>	<b>Uge 24</b>	<b>Uge 48</b>
Opnået ≥1 log <sub>10</sub> hiv-RNA fald ift. <i>baseline</i> eller <400 kopier/ml	91%	85%
Opnået hiv-RNA <50 kopier/ml	43%	53%
Gennemsnitligt CD4-celletal (%) stigning ift. <i>baseline</i>	500 celler/mm <sup>3</sup> (7,5%)	492 celler/mm <sup>3</sup> (7,8%)
<b>Virologisk svigt</b>	<b>Uge 24</b>	<b>Uge 48</b>
Patienter med manglende respons	0	0
Patienter med rebound	0	4
Antal patienter med tilgængelig genotype*	0	2

\*En patient havde en mutation ved position 155

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Som vist hos raske, frivillige forsøgspersoner, der fik en enkelt oral dosis raltegravir under faste, absorberes raltegravir hurtigt med  $t_{max}$  på cirka 3 timer efter dosering. I dosisintervallet 100 mg-1.600 mg øgede raltegravir AUC og  $C_{max}$  proportionalt med dosis. I dosisintervallet 100 mg-800 mg øgede raltegravir  $C_{12h}$  proportionalt med dosis, men dosisproportionaliteten var lidt mindre end for dosisintervallet 100 mg-1.600 mg. Dosisproportionalitet er ikke klarlagt hos patienterne.

Med dosering to gange dagligt opnåedes farmakokinetisk *steady state* hurtigt, cirka inden for de første 2 dage af doseringen. Der er kun beskeden eller ingen akkumulering i AUC og  $C_{\max}$  samt kun tegn på let akkumulering i  $C_{12t}$ . Raltegravirs absolutte biotilgængelighed er ikke fastslået.

Raltegravir kan administreres med eller uden mad. Raltegravir blev administreret uden hensyntagen til mad i de centrale sikkerheds- og effektstudier hos hiv-inficerede patienter. Administration af raltegravir i multiple doser efter et måltid med moderat fedtindhold påvirkede ikke raltegravirs AUC i klinisk relevant grad med en forhøjelse på 13% i forhold til faste. Raltegravirs  $C_{12t}$  var 66% højere, og  $C_{\max}$  var 5% højere efter et måltid med moderat fedtindhold i forhold til faste. Administration af raltegravir efter et måltid med højt fedtindhold øgede AUC og  $C_{\max}$  ca. 2 gange og øgede  $C_{12t}$  4,1 gange. Administration af raltegravir efter et fedtfattigt måltid reducerede AUC og  $C_{\max}$  med henholdsvis 46% og 52%;  $C_{12t}$  var kun ubetydeligt ændret. Mad synes at øge den farmakokinetiske variabilitet i forhold til faste.

Totalt blev der observeret betydelig variabilitet i raltegravirs farmakokinetik. For det observerede  $C_{12t}$  i BENCHMRK 1 og 2 var variationskoefficienten (CV) for den inter-individuelle variabilitet = 212% og CV for den intra-individuelle variabilitet = 122%. Årsager til variabiliteten kan omfatte forskelle i samtidig administration af mad og medicin.

### Fordeling

Raltegravir er bundet ca. 83% bundet til det humane plasmaprotein i koncentrationsområdet 2-10  $\mu\text{M}$ . Raltegravir passerede uden besvær placenta hos rotter, men penetrerede ikke blod-hjernebarrieren i væsentlig grad.

I to studier med hiv-1-inficerede patienter, som fik raltegravir 400 mg to gange dagligt, blev raltegravir hurtigt påvist i cerebrospinalvæsken. I det ene studie ( $n = 18$ ) var den gennemsnitlige koncentration i cerebrospinalvæsken 5,8% (interval: 1 til 53,5%) af den tilsvarende plasmakoncentration. I det andet studie ( $n = 16$ ) var den gennemsnitlige koncentration i cerebrospinalvæsken 3% (interval: 1 til 61%) af den tilsvarende plasmakoncentration. Disse gennemsnitlige mængdeforhold er ca. 3-6 gange lavere end den frie fraktion af raltegravir i plasma.

### Biotransformation og udskillelse

Den tilsyneladende terminale halveringstid for raltegravir er ca. 9 timer med en kortere  $\alpha$ -fase halveringstid (~1 time), der udgør det meste af AUC. Efter administration af en oral dosis radiomærket raltegravir udskiltes henholdsvis cirka 51% og 32% af dosen i fæces og urin. I fæces var kun raltegravir til stede, hvoraf størstedelen sandsynligvis stammer fra hydrolyse af raltegravir-glucuronid udskilt i galden, som det sås i de prækliniske arter. To komponenter, nemlig raltegravir og raltegravir-glucuronid, blev påvist i urinen og udgjorde henholdsvis cirka 9% og 23% af dosis. Den største cirkulerende enhed var raltegravir, som repræsenterede cirka 70% af den samlede radioaktivitet. Den resterende radioaktivitet i plasma udgjordes af raltegravir-glucuronid. Studier med anvendelse af isoformselektive kemiske hæmmere og UDP-glucuronosyltransferaser (UGT) udtrykt via cDNA viser, at UGT1A1 er det enzym, der hovedsageligt er ansvarligt for dannelsen af raltegravir-glucuronid. Data indikerer således, at raltegravirs væsentligste clearance-mekanisme hos mennesker er UGT1A1-medieret glucuronidering.

#### *UGT1A1-polymorfisme*

I en sammenligning af 30 forsøgspersoner med \*28/\*28 genotype med 27 forsøgspersoner med vildtype genotype var den geometriske middelværdi (90% CI) af AUC 1,41 (0,96; 2,09) og den geometriske middelværdi af  $C_{12t}$  var 1,91 (1,43; 2,55). Dosisjustering anses ikke for at være nødvendig hos patienter med nedsat UGT1A1-aktivitet pga. genetisk polymorfisme.



## Særlige populationer

### Pædiatrisk population

Baseret på et sammenlignende formuleringsstudie hos raske voksne frivillige har tyggetabletten og granulatet til oral suspension en højere oral biotilgængelighed sammenlignet med 400 mg tabletten. I dette studie førte administration af tyggetabletten sammen med et måltid med højt fedtindhold til et gennemsnitligt fald på 6% i AUC, 62% fald i  $C_{max}$  og 188% stigning i  $C_{12t}$  sammenlignet med administration under faste. Administration af tyggetabletten sammen med et måltid med højt fedtindhold påvirker ikke raltegravirs farmakokinetik i en klinisk betydningsfuld grad, og tyggetabletten kan administreres uden hensyn til mad. Madens indvirkning på granulatet til oral suspension er ikke undersøgt.

Tabel 8 viser de farmakokinetiske parametre for 400 mg tabletten, tyggetabletten og granulatet til oral suspension ud fra kropsvægt.

**Tabel 8**  
**Raltegravirs farmakokinetiske parametre IMPAACT P1066 efter administration af doser i pkt. 4.2**

Kropsvægt	Formulering	Dosis	N*	Geometrisk middelværdi (%CV†) AUC <sub>0-12t</sub> (µM•t)	Geometrisk middelværdi (%CV†) C <sub>12t</sub> (nM)
≥25 kg	Filmovertrukken tablet	400 mg to gange dagligt	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Tyggetablet	Vægtbaseret dosering, se doseringstabellerne for tyggetabletten	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 til under 25 kg	Tyggetablet	Vægtbaseret dosering, se doseringstabellerne for tyggetabletten	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 til under 20 kg	Oral suspension	Vægtbaseret dosering, se doseringstabel 1	19	24,5 (43%)	113 (69%)

\*Antal patienter med intensive farmakokinetiske resultater ved den anbefalede slutdosis.  
†Geometrisk variationskoefficient.

### Hiv-1-eksponerede nyfødte

IMPAACT P1110 er et fase I-studie til evaluering af sikkerheden og farmakokinetikken af raltegravir granulat til oral suspension (GFS) ved standardbehandling med PMTCT hos fuldbårne hiv-1-eksponerede nyfødte. Nyfødte i kohorte 1 (N=16; 10 var blevet eksponeret og 6 var ikke blevet eksponeret for raltegravir *in utero*) fik 2 enkeltdoser af raltegravir GFS (inden for 48 timer og 7-10 dage efter fødslen). Nyfødte i kohorte 2 (N=26, ingen var blevet eksponeret for raltegravir *in utero*) fik raltegravir GFS i 6 uger: 1,5 mg/kg en gang dagligt startende inden for 48 timer efter fødslen til og med uge 1; 3 mg/kg to gange dagligt i uge 2 til 4; og 6 mg/kg to gange dagligt i uge 5 og 6.

Tabel 9 viser de farmakokinetiske parametre for nyfødte i kohorte 2 ved fødslen og i 2 ugers alderen. Raltegravirs elimination *in vivo* hos mennesker sker primært via UGT1A1-medieret glucuronidering. UGT1A1-katalytisk aktivitet er ubetydelig ved fødslen og modnes efter fødslen. Den anbefalede dosis til nyfødte, der er under 4 uger gamle, tager hensyn til den hurtigt stigende UGT1A1-aktivitet og lægemiddel-clearance fra fødsel til 4 ugers alderen.

**Tabel 9: Raltegravirs farmakokinetiske parametre IMPAACT P1110 efter alders- og vægtbaseret dosering af granulat til oral suspension**

Alder (timer/dage) ved PK-prøvetagning	Dosis (se tabel 2)	N*	Geometrisk gennemsnit (% CV <sup>†</sup> ) AUC (mg*t/l)	Geometrisk gennemsnit (% CV <sup>†</sup> ) C <sub>dal</sub> (ng/ml)
Fødsel – 48 timer	1,5 mg/kg en gang dagligt	25	38,2 (38,4%) ‡	947,9 (64,2%) ‡
15 til 18 dage	3,0 mg/kg to gange dagligt	23	14,3 (43,3%) §	558 (83,7%) §

\*Antal patienter med intensive farmakokinetiske (PK) resultater ved den anbefalede slutdosis.  
<sup>†</sup>Geometrisk variationskoefficient.  
<sup>‡</sup>AUC<sub>0-24t</sub> (N = 24); C<sub>24t</sub>  
<sup>§</sup>AUC<sub>0-12t</sub>; C<sub>12t</sub>

#### *Ældre*

Alder havde ingen klinisk relevant effekt på raltegravirs farmakokinetik hos raske forsøgspersoner og patienter med hiv-1-infektion i den aldersgruppe, som blev undersøgt (19 til 84 år, med kun nogle få personer over 65 år).

#### *Køn, race og BMI*

Der var ingen klinisk betydningsfulde farmakokinetiske forskelle på grund af køn, race eller BMI (Body Mass Index) hos voksne.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Renal clearance af uomdannet lægemiddel er en ubetydelig eliminationsvej. Hos voksne var der ingen klinisk betydningsfulde farmakokinetiske forskelle mellem patienter med svært nedsat nyrefunktion og raske personer (se pkt. 4.2). Da det ikke vides, i hvor høj grad raltegravir er dialyserbart, bør dosering undgås før en dialysesession.

#### *Nedsat leverfunktion*

Ralteravir elimineres primært ved glucuronidering i leveren. Hos voksne var der ingen klinisk betydningsfulde farmakokinetiske forskelle mellem patienter med moderat leverinsufficiens og raske personer. Effekten af svær leverinsufficiens på raltegravirs farmakokinetik er ikke undersøgt (se pkt. 4.2 og 4.4).

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er udført non-kliniske toksikologistudier, inklusive konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, udviklingstoksicitet og juvenil toksicitet, med raltegravir hos mus, rotter, hunde og kaniner. Virkninger med eksponeringsniveauer, der ligger tilstrækkeligt over de kliniske eksponeringsniveauer, tyder ikke på speciel risiko for mennesker.

#### Mutagenicitet

Der blev ikke observeret tegn på mutagenicitet eller genotoksicitet i *in vitro*-mikrobielle mutagentest (Ames' test), *in vitro*-alkaliske elueringsbestemmelser for DNA-beskadigelse og *in vitro*- og *in vivo*-kromosomafvigelsesstudier.

#### Karcinogenicitet

Et karcinogenicitetsstudie med raltegravir i mus viste ikke karcinogent potentiale. Ved det højeste dosisniveau, 400 mg/kg/dag i hunmus og 250 mg/kg/dag i hanmus, var den systemiske eksponering

sammenlignelig med eksponeringen ved kliniske doser på 400 mg to gange dagligt. Hos rotter blev der identificeret tumorer (planocellulært karcinom) i næsen/nasopharynx ved doser på 300 og 600 mg/kg/dag hos hunrotter og 300 mg/kg/dag hos hanrotter. Denne neoplasi kan være opstået ud fra lokal aflejring og/eller aspiration af lægemiddelstoffet i næsens/nasopharynx slimhinder under dosering via oral sonde og efterfølgende kronisk irritation og inflammation; dette er sandsynligvis af begrænset relevans for den tilsigtede kliniske anvendelse. Ved NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) var den systemiske eksponering sammenlignelig med eksponeringen ved kliniske doser på 400 mg to gange dagligt. Genotoksikologiske standardstudier til evaluering af mutagenicitet og klastogenicitet var negative.

### Udviklingstoksicitet

Raltegravir var ikke teratogent i studierne af udviklingstoksicitet hos rotter og kaniner. En lille stigning i forekomsten af overtallige ribben, en variant i den normale udviklingsproces, blev set i rottefostre fra moderdyr, der havde været eksponeret for raltegravir i doser, der var cirka 4,4 gange højere end human eksponering ved 400 mg to gange dagligt baseret på  $AUC_{0-24\text{ t}}$ . Der blev ikke observeret indvirkning på udviklingen ved eksponering, der var 3,4 gange højere end human eksponering ved 400 mg to gange dagligt baseret på  $AUC_{0-24\text{ t}}$ . Der blev ikke observeret lignende fund hos kaniner.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

- Hydroxypropylcellulose
- Sucralose
- Mannitol (E 421)
- Monoammoniumglycyrrhizinat
- Sorbitol (E 420)
- Fructose
- Banansmag
- Saccharose
- Crospovidon, type A
- Magnesiumstearat
- Hypromellose 2910/6cP
- Macrogol/PEG 400
- Ethylcellulose 20 cP
- Ammoniumhydroxid
- Triglycerider, middelkædelængde
- Oliesyre
- Mikrokrystallinsk cellulose
- Carmelloseatrium

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år i uåbnet foliepose.

Efter rekonstitution: 30 minutter ved opbevaring ved højst 30 °C.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperatur for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PET/aluminium/LLDPE folieposer.

En karton indeholder 60 folieposer, to 1 ml, to 3 ml og to 10 ml doseringsprøjter til oral anvendelse og 2 blandebeholdere.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Hver foliepose til engangsbrug indeholder 100 mg raltegravir, som opløst i 10 ml vand giver en slutkoncentration på 10 mg pr. ml.

Efter administration af den påkrævede volumen må den overskydende suspension i blandebeholderen ikke genbruges og skal bortskaffes.

Forældre og/eller omsorgspersoner skal anmodes om at læse hæftet med brugsvejledningen før klargøring og administration af ISENTRESS granulat til oral suspension til pædiatriske patienter.

Dosis skal administreres oralt inden for 30 minutter efter blanding

Alle oplysninger vedrørende klargøring og administration af suspensionen kan findes i hæftet med brugsvejledning i kartonen.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/436/005

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. december 2007

Dato for seneste fornyelse: 14. maj 2014

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Karton til 400 mg filmovertrukne tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ISENTRESS 400 mg filmovertrukne tabletter  
raltegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 400 mg raltegravir (som kalium).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertrukne tabletter  
Multipakning: 180 (3 flasker a 60) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Udskift ikke med andre styrker eller formuleringer af Isentress uden først at tale med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/436/001  
EU/1/07/436/002 180 filmovertrukne tabletter (3 flasker a 60)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ISENTRESS 400 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**Flaske til ISENTRESS 400 mg – filmovertrukne tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ISENTRESS 400 mg filmovertrukne tabletter  
raltegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 400 mg raltegravir (som kalium).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Udskift ikke med andre styrker eller formuleringer af Isentress uden først at tale med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MSD

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****Karton til 600 mg filmovertrukne tabletter****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ISENTRESS 600 mg filmovertrukne tabletter  
raltegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 600 mg raltegravir (som kalium).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertrukne tabletter  
Multipakning: 180 (3 flasker a 60) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse  
To tabletter en gang dagligt

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Udskift ikke med andre styrker eller formuleringer af Isentress uden først at tale med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/436/006  
EU/1/07/436/007 180 filmovertrukne tabletter (3 flasker a 60)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ISENTRESS 600 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****Flaske til ISENTRESS 600 mg filmovertrukne tabletter****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ISENTRESS 600 mg filmovertrukne tabletter  
raltegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 600 mg raltegravir (som kalium).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse  
To tabletter en gang dagligt

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Udskift ikke med andre styrker eller formuleringer af Isentress uden først at tale med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MSD

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****Karton til 100 mg tyggetabletter****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ISENTRESS 100 mg tyggetabletter  
raltegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 100 mg raltegravir (som kalium).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder fructose, sorbitol, saccharose og aspartam. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 tyggetabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Udskift ikke med andre styrker eller formuleringer af Isentress uden først at tale med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/436/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ISENTRESS 100 mg tyggetabletter

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****ISENTRESS 100 mg – flaskeetiket****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ISENTRESS 100 mg tyggetabletter  
raltegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 100 mg raltegravir (som kalium).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder fructose, E 420, saccharose og E 951. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 tyggetabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Udskift ikke med andre styrker eller formuleringer af Isentress uden først at tale med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MSD

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/436/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****Karton til 25 mg tyggetabletter****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ISENTRESS 25 mg tyggetabletter  
raltegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 25 mg raltegravir (som kalium).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder fructose, sorbitol, saccharose og aspartam. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 tyggetabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Udskift ikke med andre styrker eller formuleringer af Isentress uden først at tale med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/436/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ISENTRESS 25 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****ISENTRESS 25 mg – flaskeetiket****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ISENTRESS 25 mg tyggetabletter  
raltegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 25 mg raltegravir (som kalium).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder fructose, E 420, saccharose og E 951. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 tyggetabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Udskift ikke med andre styrker eller formuleringer af Isentress uden først at tale med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MSD

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/436/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****Karton til ISENTRESS 100 mg granulat til oral suspension****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ISENTRESS 100 mg granulat til oral suspension  
raltegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver foliepose indeholder 100 mg raltegravir (som kalium). Efter rekonstitution har den orale suspension en koncentration på 10 mg pr. ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder fructose, sorbitol og saccharose. **Se indlægssedlen for yderligere information.**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 folieposer, to 1 ml, to 3 ml og to 10 ml doseringsprøjter til oral anvendelse og 2 blandedåse.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen og hæftet med brugsvejledning inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Udskift ikke med andre styrker eller formuleringer af Isentress uden først at tale med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/436/005

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ISENTRESS 100 mg granulat til oral suspension

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**Enkeltdosisfoliepose til ISENTRESS 100 mg granulat til oral suspension – foliepose**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ISENTRESS 100 mg granulat  
raltegravir  
Oral anvendelse

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MSD

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Isentress 400 mg filmovertrukne tabletter raltegravir

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger. Hvis du har et barn, der tager Isentress, skal du læse denne information grundigt sammen med barnet.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Isentress til dig eller dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Isentress
3. Sådan skal du tage Isentress
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Hvad Isentress er

Isentress indeholder det aktive stof raltegravir. Isentress er et antiviral, som virker mod humant immundefekt-virus (hiv). Det er dette virus, som forårsager erhvervet immundefekt-syndrom (aids).

##### Sådan virker Isentress

Virus producerer et enzym, der hedder hiv-integrase. Dette hjælper virus med at formere sig i kroppens celler. Isentress stopper virkningen af dette enzym. Når Isentress tages sammen med anden medicin, kan det nedsætte mængden af hiv i blodet (dette kaldes "virusbelastning") og øge CD4-celletallet (en type hvide blodlegemer, der spiller en vigtig rolle i vedligeholdelsen af et sundt immunforsvar, der hjælper med at bekæmpe infektion). Nedsættelse af hiv-mængden i blodet kan forbedre funktionen af immunforsvaret. Dette betyder, at kroppen bedre kan bekæmpe infektion.

##### Hvornår Isentress skal anvendes

Isentress bruges til behandling af personer, som er smittet med hiv. Din læge har ordineret Isentress som middel til at hjælpe med at holde din hiv-infektion under kontrol.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Isentress

##### Tag ikke Isentress

- hvis du er allergisk over for raltegravir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Isentress (angivet i punkt 6).

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Isentress. Husk, at Isentress ikke helbreder hiv-infektion. Dette betyder, at du måske bliver ved med at få infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv. Du skal fortsætte med at gå til lægen regelmæssigt, imens du tager dette lægemiddel.

### Psykiske helbredsproblemer

Fortæl det til lægen, hvis du har eller tidligere har haft depression eller psykisk sygdom. Der er rapporteret om depression, herunder selvmordstanker og -adfærd hos nogle patienter, som tager dette lægemiddel, især hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykisk sygdom.

### Knogleproblemer

Nogle patienter, som får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, som hedder osteonekrose (hvor knoglevævet dør pga. manglende blodforsyning til knoglen). Følgende kan være nogle af de mange risikofaktorer, der findes for at udvikle denne sygdom: Varigheden af den antiretrovirale kombinationsbehandling, brug af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat dannelse af antistoffer (immunsuppression), højt BMI. Tegn på osteonekrose er ledstivhed, ledsmerter (især i hofte, knæ og skulder) samt besvær med at bevæge sig. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du kontakte lægen.

### Leverproblemer

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tidligere har haft problemer med leveren, herunder hepatitis B eller C. Din læge kan vurdere, hvor alvorlig din leversygdom er, før han/hun beslutter, om du kan tage dette lægemiddel.

### Infektioner

Fortæl det straks til din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bemærker symptomer på infektion, såsom feber og/eller utilpashed. Patienter med fremskreden hiv-infektion, som tidligere har haft en infektion, der kun forekommer under særlige betingelser (opportunistisk infektion), kan få tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner. Symptomerne vil vise sig kort efter, at hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som så gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer.

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

### Muskelproblemer

Kontakt straks lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du oplever uforklarlige muskelsmerter, -ømhed eller -svaghed, mens du tager dette lægemiddel.

### Hudproblemer

Kontakt straks lægen, hvis du får udslæt. Der er rapporteret om alvorlige og livstruende hudreaktioner og overfølsomhedsreaktioner hos nogle patienter, der tager dette lægemiddel.

## **Brug af anden medicin sammen med Isentress**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Isentress kan påvirke virkningen af anden medicin, ligesom anden medicin kan påvirke virkningen af Isentress.

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin:

- antacida (lægemidler, der modvirker eller neutraliserer mavesyren til lindring af fordøjelsesbesvær og halsbrand). Det frarådes at tage Isentress sammen med visse lægemidler mod for meget mavesyre (de, der indeholder aluminium og/eller magnesium). Tal med lægen om andre lægemidler, du kan tage mod for meget mavesyre.
- jernsalte (til at behandle og forebygge jernmangel eller blodmangel (anæmi)). Der skal gå mindst to timer imellem, at du tager Isentress og jernsalte, da disse lægemidler kan nedsætte virkningen af Isentress.
- rifampicin (medicin til behandling af infektioner som fx tuberkulose), da det kan nedsætte indholdet af Isentress i blodet. Lægen kan overveje at øge din Isentress-dosis, hvis du tager rifampicin.

### **Brug af Isentress sammen med mad og drikke**

Se punkt 3.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.
- Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.

Spørg din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken til råds, før du tager nogen form for medicin, hvis du er gravid eller ammer.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du må ikke arbejde med maskiner, køre bil eller cykle, hvis du føler dig svimmel, efter du har taget dette lægemiddel.

### **Isentress indeholder lactose**

Dette lægemiddel indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### **Isentress indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Isentress**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Isentress skal tages sammen med anden hiv-medicin.

### **Hvor meget du skal tage**

#### **Voksne**

Den anbefalede dosis Isentress er 1 tablet (400 mg) gennem munden to gange dagligt.

#### **Brug til børn og unge**

Den anbefalede dosis Isentress er 400 mg gennem munden to gange dagligt til unge samt børn, der vejer mindst 25 kg.

Du må ikke tygge, knuse eller dele tabletterne, da dette kan ændre koncentrationen af medicin i kroppen. Lægemidlet kan tages med eller uden mad eller drikke.

Isentress fås også som en 600 mg tablet, en tyggetablet og som granulat til oral suspension. Skift ikke mellem 400 mg tabletten, 600 mg tabletten, tyggetabletten eller granulatet til oral suspension uden først at tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

#### **Hvis du har taget for meget Isentress**

Tag ikke flere tabletter, end lægen anbefaler. Hvis du tager for mange tabletter, skal du kontakte lægen.

#### **Hvis du har glemt at tage Isentress**

- Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det.
- Hvis det imidlertid er tid for din næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste tablet til sædvanlig tid.
- Du må ikke tage en dobbeldosis som erstatning for den glemte dosis.

#### **Hvis du holder op med at tage Isentress**

Det er vigtigt, at du tager Isentress nøjagtigt, som din læge har anvist. Du må ikke ændre dosis eller stoppe med at tage lægemidlet uden først at tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Hold ikke op med at tage det da:

- Det er vigtigt at tage al din hiv-medicin som foreskrevet og på det rigtige tidspunkt på dagen. Dette hjælper medicinen til at virke bedre. Det nedsætter også risikoen for, at medicinen ophører med at bekæmpe hiv (også kaldet medicinresistens).
- Når din Isentress er ved at være brugt op, skal du hente mere hos din læge eller på apoteket, fordi det er meget vigtigt ikke at være uden medicin, selv i kort tid. Under en kort afbrydelse af medicinen kan mængden af virus i blodet stige. Dette kan betyde, at hiv-virus vil udvikle resistens over for Isentress og dermed blive vanskeligere at behandle.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Alvorlige bivirkninger** – disse er ikke almindelige (kan berøre op til 1 ud af 100 personer)

**Søg straks læge, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:**

- Herpesinfektion, fx helvedesild
- Blodmangel, fx pga. jernmangel
- Tegn og symptomer på infektion eller betændelse
- Mental forstyrrelse
- Selvmordshensigt eller -forsøg
- Betændelse i mave slimhinde
- Leverbetændelse
- Leversvigt
- Allergisk udslæt
- Visse typer nyresygdomme
- Indtagelse af større mængde lægemiddel end anbefalet.

Søg straks læge, hvis du bemærker en eller flere af ovenstående bivirkninger.

Almindelige: følgende kan berøre op til 1 ud af 10 personer

- Nedsat appetit
- Besvær med at sove, unormale drømme, mareridt, unormal adfærd, depression
- Svimmelhed, hovedpine
- Snurrende fornemmelse



- Oppustethed, mavesmerter, diarré, usædvanlig meget luft i mave eller tarme, kvalme, opkastning, fordøjelsesproblemer, opstød
- Visse former for udslæt (ofte ved anvendelse sammen med darunavir)
- Træthed, usædvanlig træthed eller svaghed, feber
- Forhøjede leverblodprøver, unormalt antal hvide blodlegemer, øget indhold af fedt i blodet, stigning i enzymer fra spytkirtler eller bugspytkirtel.

Ikke almindelige: følgende kan berøre op til 1 ud af 100 personer

- Infektion i hårsækkene, influenza, hudinfektion fremkaldt af virus, opkastning eller diarré forårsaget af smitstof, infektion i øvre luftveje, byld i lymfeknude
- Vorter
- Lymfekirtelsmerter, lavt antal hvide blodlegemer, som bekæmper infektion, hævede kirtler på halsen, i armhulerne og lysken
- Allergisk reaktion
- Øget appetit, sukkersyge (diabetes mellitus), forhøjet kolesterol og fedtstoffer (lipider) i blodet, højt indhold af sukker i blodet, voldsom tørst, alvorligt vægttab, forhøjet indhold af fedt i blodet (fx kolesterol og triglycerider), unormal fordeling af kropsfedt
- Angst, forvirring, nedtrykthed, humørsvingninger, panikanfald
- Hukommelsestab, smerter i hænderne på grund af tryk på nerver, opmærksomhedsforstyrrelse, svimmelhed i forbindelse med hurtig ændring af stilling, smagsforstyrrelse, øget søvnbehov, mangel på energi, glemsomhed, migrænelignende hovedpine, følelsesløshed eller følelse af svaghed i arme og/eller ben, prikkende fornemmelse, søvnighed, spændingshovedpine, rysten, dårlig søvnkvalitet
- Synsforstyrrelser
- Summende, hvislende, fløjtende, ringende eller anden vedvarende støj i ørerne
- Hjertebanken, langsom hjerterytme, hurtig eller uregelmæssig hjerterytme
- Hedeture, forhøjet blodtryk
- Grov, hæs eller anstrengt stemme, næseblod, stoppet næse
- Smerter i øverste del af maven, gener i endetarmen, forstoppelse, tør mund, halsbrand, synkesmerter, betændelse i bugspytkirtlen, sår eller ømhed i maven eller øvre del af mave-tarmkanalen, blødning ved endetarmen, mavegener, tandkødsbetændelse, hævet, rød, øm tunge
- Ophobning af fedt i leveren
- Uren hud (akne), usædvanligt hårtab, rødme af huden, unormal fordeling af fedt på kroppen, som kan omfatte fedttab fra ben, arme og ansigt og øget fedt på maven, kraftig svedafsondring, nattesved, fortykkelse af huden og kløe i huden på grund af gentagen kradsen, hudlæsioner, tør hud
- Ledsmarter, smertefuld ledsygdom, rygsmarter, smerter i knogler/muskler, muskelømhed eller -svaghed, nakkesmerter, smerter i arme og/eller ben, senebetændelse, fald i knogleminerale
- Nyresten, natlig vandladning, nyrecyster
- Impotens, brystforstørrelse hos mænd, symptomer på overgangsalder
- Gener i brystet, kuldegysninger, hævelser i ansigtet, anspændthed, generel utilpashed, hævet hals, hævede hænder, ankler eller fødder, smerter
- Fald i antal hvide blodlegemer, fald i antal blodplader (celler der får blodet til at størkne), blodprøver med tegn på nedsat nyrefunktion, forhøjet blodsukker, forhøjet mængde muskelenzymer i blodet, sukker i urinen, røde blodlegemer i urinen, vægtøgning, øget taljemål, fald i blodprotein (albumin), forlængelse af blodets størkningstid.

Yderligere bivirkninger hos børn og unge

- Hyperaktivitet.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekpersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flasken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Hold flasken tæt tillukket og behold tørremidlet i flasken for at beskytte mod fugt. Tørremidlet må ikke sluges.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Isentress indeholder:

Aktivt stof: raltegravir. Hver filmovertrukne tablet indeholder 400 mg raltegravir (som kalium).

Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat; mikrokrystallinsk cellulose; calciumphosphat, dibasisk, vandfrit; hypromellose 2208; poloxamer 407; natriumstearylfumarat og magnesiumstearat. Derudover indeholder filmovertrækket følgende inaktive indholdsstoffer: Polyvinylalkohol; titandioxid; polyethylenglycol 3350; talcum; rød jernoxid og sort jernoxid.

### Udseende og pakningsstørrelser

Den filmovertrukne 400 mg tablet er oval, lyserød, mærket "227" på den ene side.

Der findes to pakningsstørrelser: pakninger med 1 flaske med 60 tabletter og multipakninger med 3 flasker med 60 tabletter i hver. Flasken indeholder tørremiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp &amp; Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**Merck Sharp & Dohme Ireland (Human  
Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Isentress 600 mg filmovertrukne tabletter raltegravir

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger. Hvis du har et barn, der tager Isentress, skal du læse denne information grundigt sammen med barnet.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Isentress til dig eller dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Isentress
3. Sådan skal du tage Isentress
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Hvad Isentress er

Isentress indeholder det aktive stof raltegravir. Isentress er et antiviral, som virker mod humant immundefekt-virus (hiv). Det er dette virus, som forårsager erhvervet immundefekt-syndrom (aids).

##### Sådan virker Isentress

Virus producerer et enzym, der hedder hiv-integrase. Dette hjælper virus med at formere sig i kroppens celler. Isentress stopper virkningen af dette enzym. Når Isentress tages sammen med anden medicin, kan det nedsætte mængden af hiv i blodet (dette kaldes "virusbelastning") og øge CD4-celletallet (en type hvide blodlegemer, der spiller en vigtig rolle i vedligeholdelsen af et sundt immunforsvar, der hjælper med at bekæmpe infektion). Nedsættelse af hiv-mængden i blodet kan forbedre funktionen af immunforsvaret. Dette betyder, at kroppen bedre kan bekæmpe infektion.

##### Hvornår Isentress skal anvendes

Isentress 600 mg filmovertrukne tabletter bruges til behandling af voksne og pædiatriske patienter, som vejer mindst 40 kg og er smittet med hiv. Din læge har ordineret Isentress som middel til at hjælpe med at holde din hiv-infektion under kontrol.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Isentress

##### Tag ikke Isentress

- hvis du er allergisk over for raltegravir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Isentress (angivet i punkt 6).

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Isentress. Husk, at Isentress ikke helbreder hiv-infektion. Dette betyder, at du måske bliver ved med at få infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv. Du skal fortsætte med at gå til lægen regelmæssigt, imens du tager dette lægemiddel.

### Psykiske helbredsproblemer

Fortæl det til lægen, hvis du har eller tidligere har haft depression eller psykisk sygdom. Der er rapporteret om depression, herunder selvmordstanker og -adfærd hos nogle patienter, som tager dette lægemiddel, især hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykisk sygdom.

### Knogleproblemer

Nogle patienter, som får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, som hedder osteonekrose (hvor knoglevævet dør pga. manglende blodforsyning til knoglen). Følgende kan være nogle af de mange risikofaktorer, der findes for at udvikle denne sygdom: Varigheden af den antiretrovirale kombinationsbehandling, brug af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat dannelse af antistoffer (immunsuppression), højt BMI. Tegn på osteonekrose er ledstivhed, ledsmerter (især i hofte, knæ og skulder) samt besvær med at bevæge sig. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du kontakte lægen.

### Leverproblemer

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tidligere har haft problemer med leveren, herunder hepatitis B eller C. Din læge kan vurdere, hvor alvorlig din leversygdom er, før han/hun beslutter, om du kan tage dette lægemiddel.

### Infektioner

Fortæl det straks til din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bemærker symptomer på infektion, såsom feber og/eller utilpashed. Patienter med fremskreden hiv-infektion, som tidligere har haft en infektion, der kun forekommer under særlige betingelser (opportunistisk infektion), kan få tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner. Symptomerne vil vise sig kort efter, at hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som så gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer.

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

### Muskelproblemer

Kontakt straks lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du oplever uforklarlige muskelsmerter, -ømhed eller -svaghed, mens du tager dette lægemiddel.

### Hudproblemer

Kontakt straks lægen, hvis du får udslæt. Der er rapporteret om alvorlige og livstruende hudreaktioner og overfølsomhedsreaktioner hos nogle patienter, der tager dette lægemiddel.

## **Brug af anden medicin sammen med Isentress**

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Isentress kan påvirke virkningen af anden medicin, ligesom anden medicin kan påvirke virkningen af Isentress. Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin:

- antacida (lægemidler, der modvirker eller neutraliserer mavesyren til lindring af fordøjelsesbesvær og halsbrand)
- jernsalte (til at behandle og forebygge jernmangel eller blodmangel (anæmi)). Der skal gå mindst to timer imellem, at du tager Isentress og jernsalte, da disse lægemidler kan nedsætte virkningen af Isentress.
- atazanavir (et antiretroviralt lægemiddel)
- rifampicin (medicin til behandling af infektioner som fx tuberkulose)
- tipranavir/ritonavir (antiretrovirale lægemidler).

Før en liste over alle de lægemidler, du tager, så du kan vise den til lægen eller apotekspersonalet.

- Du kan spørge lægen eller apotekspersonalet, om du kan få en liste over de lægemidler, der påvirker eller påvirkes af Isentress.
- Du må ikke begynde at tage ny medicin uden først at tale med lægen. Lægen kan fortælle dig, om det er sikkert at tage Isentress sammen med anden medicin.

### **Brug af Isentress sammen med mad og drikke**

Se punkt 3.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- Isentress 1.200 mg (to 600 mg tabletter en gang dagligt) må ikke bruges under graviditet, da det ikke er undersøgt hos gravide.
- Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.
- Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.

Spørg din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken til råds, før du tager nogen form for medicin, hvis du er gravid eller ammer.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du må ikke arbejde med maskiner, køre bil eller cykle, hvis du føler dig svimmel, efter du har taget dette lægemiddel.

### **Isentress indeholder lactose**

Dette lægemiddel indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### **Isentress indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Isentress**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Isentress skal tages sammen med anden hiv-medicin.

### **Hvor meget du skal tage**

#### **Voksne, børn og unge, der vejer mindst 40 kg**

Den anbefalede dosis er 1.200 mg, der skal tages som to 600 mg tabletter gennem munden en gang dagligt.

Du må ikke tygge, knuse eller dele tabletterne, da dette kan ændre koncentrationen af medicin i kroppen. Lægemidlet kan tages med eller uden mad eller drikke.

Isentress fås også som en 400 mg tablet, en tyggetablet og som granulat til oral suspension. Skift ikke mellem 600 mg tabletten, 400 mg tabletten, tyggetabletten eller granulatet til oral suspension uden først at tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

#### **Hvis du har taget for meget Isentress**

Tag ikke flere tabletter, end lægen anbefaler. Hvis du tager for mange tabletter, skal du kontakte lægen.

#### **Hvis du har glemt at tage Isentress**

- Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det.
- Hvis det imidlertid er tid for din næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste tablet til sædvanlig tid.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### **Hvis du holder op med at tage Isentress**

Det er vigtigt, at du tager Isentress nøjagtigt, som din læge har anvist. Du må ikke ændre dosis eller stoppe med at tage lægemidlet uden først at tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Hold ikke op med at tage det da:

- Det er vigtigt at tage al din hiv-medicin som foreskrevet og på det rigtige tidspunkt på dagen. Dette hjælper medicinen til at virke bedre. Det nedsætter også risikoen for, at medicinen ophører med at bekæmpe hiv (også kaldet medicinresistens).
- Når din Isentress er ved at være brugt op, skal du hente mere hos din læge eller på apoteket, fordi det er meget vigtigt ikke at være uden medicin, selv i kort tid. Under en kort afbrydelse af medicinen kan mængden af virus i blodet stige. Dette kan betyde, at hiv-virus vil udvikle resistens over for Isentress og dermed blive vanskeligere at behandle.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Alvorlige bivirkninger** – disse er ikke almindelige (kan berøre op til 1 ud af 100 personer)

**Søg straks læge, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:**

- Herpesinfektion, fx helvedesild
- Blodmangel, fx pga. jernmangel
- Tegn og symptomer på infektion eller betændelse
- Mental forstyrrelse
- Selvmordshensigt eller -forsøg
- Betændelse i mavens slimhinde
- Leverbetændelse
- Leversvigt
- Allergisk udslæt
- Visse typer nyresygdomme
- Indtagelse af større mængde lægemiddel end anbefalet.

Søg straks læge, hvis du bemærker en eller flere af ovenstående bivirkninger.

Almindelige: følgende kan berøre op til 1 ud af 10 personer

- Nedsat appetit
- Besvær med at sove, unormale drømme, mareridt, unormal adfærd, depression
- Svimmelhed, hovedpine



- Snurrende fornemmelse
- Oppustethed, mavesmerter, diarré, usædvanlig meget luft i mave eller tarme, kvalme, opkastning, fordøjelsesproblemer, opstød
- Visse former for udslæt (oftest ved anvendelse sammen med darunavir)
- Træthed, usædvanlig træthed eller svaghed, feber
- Forhøjede leverblodprøver, unormalt antal hvide blodlegemer, øget indhold af fedt i blodet, stigning i enzymer fra spytkirtler eller bugspytkirtel.

Ikke almindelige: følgende kan berøre op til 1 ud af 100 personer

- Infektion i hårsækkene, influenza, hudinfektion fremkaldt af virus, opkastning eller diarré forårsaget af smitstof, infektion i øvre luftveje, byld i lymfeknude
- Vorter
- Lymfekirtelsmerter, lavt antal hvide blodlegemer, som bekæmper infektion, hævede kirtler på halsen, i armhulerne og lysken
- Allergisk reaktion
- Øget appetit, sukkersyge (diabetes mellitus), forhøjet kolesterol og fedtstoffer (lipider) i blodet, højt indhold af sukker i blodet, voldsom tørst, alvorligt vægttab, forhøjet indhold af fedt i blodet (fx kolesterol og triglycerider), unormal fordeling af kropsfedt
- Angst, forvirring, nedtrykthed, humørsvingninger, panikanfald
- Hukommelsestab, smerter i hænderne på grund af tryk på nerver, opmærksomhedsforstyrrelse, svimmelhed i forbindelse med hurtig ændring af stilling, smagsforstyrrelse, øget søvnbehov, mangel på energi, glemsomhed, migrænelignende hovedpine, følelsesløshed eller følelse af svaghed i arme og/eller ben, prikkende fornemmelse, søvnighed, spændingshovedpine, rysten, dårlig søvnkvalitet
- Synsforstyrrelser
- Summende, hvislende, fløjtende, ringende eller anden vedvarende støj i ørerne
- Hjerterbanken, langsom hjerterytme, hurtig eller uregelmæssig hjerterytme
- Hedeture, forhøjet blodtryk
- Grov, hæs eller anstrengt stemme, næseblod, stoppet næse
- Smerter i øverste del af maven, gener i endetarmen, forstoppelse, tør mund, halsbrand, synkesmerter, betændelse i bugspytkirtlen, sår eller ømhed i maven eller øvre del af mave-tarmkanalen, blødning ved endetarmen, mavegener, tandkødsbetændelse, hævet, rød, øm tunge
- Ophobning af fedt i leveren
- Uren hud (akne), usædvanligt hårtab, rødme af huden, unormal fordeling af fedt på kroppen, som kan omfatte fedttab fra ben, arme og ansigt og øget fedt på maven, kraftig svedafsondring, nattesved, fortykkelse af huden og kløe i huden på grund af gentagen kradsen, hudlæsioner, tør hud
- Ledsmarter, smertefuld ledsygdom, rygsmarter, smerter i knogler/muskler, muskelømhed eller -svaghed, nakkesmerter, smerter i arme og/eller ben, senebetændelse, fald i knogleminerale
- Nyresten, natlig vandladning, nyrecyster
- Impotens, brystforstørrelse hos mænd, symptomer på overgangsalder
- Gener i brystet, kuldegysninger, hævelser i ansigtet, anspændthed, generel utilpashed, hævet hals, hævede hænder, ankler eller fødder, smerter
- Fald i antal hvide blodlegemer, fald i antal blodplader (celler der får blodet til at størkne), blodprøver med tegn på nedsat nyrefunktion, forhøjet blodsukker, forhøjet mængde muskelenzymer i blodet, sukker i urinen, røde blodlegemer i urinen, vægtøgning, øget taljemål, fald i blodprotein (albumin), forlængelse af blodets størkningstid.

Yderligere bivirkninger hos børn og unge

- Hyperaktivitet.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#)

anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flasken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Hold flasken tæt tillukket og behold tørremidlet i flasken for at beskytte mod fugt. Tørremidlet må ikke sluges.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Isentress indeholder:

Aktivt stof: raltegravir. Hver filmovertrukne tablet indeholder 600 mg raltegravir (som kalium).

Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, hypromellose 2910, croscarmellosenatrium og magnesiumstearat. Derudover indeholder filmovertrukket følgende inaktive indholdsstoffer: lactosemonohydrat, hypromellose 2910, titaniumdioxid, triacetin, gul jernoxid og sort jernoxid. Tabletten kan også indeholde en spormængde af carnaubavoks.

### Udseende og pakningsstørrelser

Den filmovertrukne 600 mg tablet er oval, gul, med MSD-virksomhedslogo og "242" præget på den ene side og uden prægning på den anden side.

Der findes to pakningsstørrelser: pakninger med 1 flaske med 60 tabletter og multipakninger med 3 flasker med 60 tabletter i hver. Flasken indeholder tørremiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

**Isentress 25 mg tyggetabletter**  
**Isentress 100 mg tyggetabletter**  
raltegravir

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger. Hvis du har et barn, der tager Isentress, skal du læse denne information grundigt sammen med barnet.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Isentress til dig eller dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Isentress
3. Sådan skal du tage Isentress
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

## 1. Virkning og anvendelse

### Hvad Isentress er

Isentress indeholder det aktive stof raltegravir. Isentress er et antiviral, som virker mod humant immundefekt-virus (hiv). Det er dette virus, som forårsager erhvervet immundefekt-syndrom (aids).

### Sådan virker Isentress

Virus producerer et enzym, der hedder hiv-integrase. Dette hjælper virus med at formere sig i kroppens celler. Isentress stopper virkningen af dette enzym. Når Isentress tages sammen med anden medicin, kan det nedsætte mængden af hiv i blodet (dette kaldes "virusbelastning") og øge CD4-celletallet (en type hvide blodlegemer, der spiller en vigtig rolle i vedligeholdelsen af et sundt immunforsvar, der hjælper med at bekæmpe infektion). Nedsættelse af hiv-mængden i blodet kan forbedre funktionen af immunforsvaret. Dette betyder, at kroppen bedre kan bekæmpe infektion.

### Hvornår Isentress skal anvendes

Isentress bruges til behandling af personer, som er smittet med hiv. Din læge har ordineret Isentress som middel til at hjælpe med at holde din hiv-infektion under kontrol.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Isentress

### Tag ikke Isentress

- hvis du er allergisk over for raltegravir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Isentress (angivet i punkt 6).

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Isentress. Husk, at Isentress ikke helbreder hiv-infektion. Dette betyder, at du måske bliver ved med at få infektioner eller andre

sygdomme, der er forbundet med hiv. Du skal fortsætte med at gå til lægen regelmæssigt, imens du tager dette lægemiddel.

#### Psykiske helbredsproblemer

Fortæl det til lægen, hvis du har eller tidligere har haft depression eller psykisk sygdom. Der er rapporteret om depression, herunder selvmordstanker og -adfærd hos nogle patienter, som tager dette lægemiddel, især hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykisk sygdom.

#### Knogleproblemer

Nogle patienter, som får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, som hedder osteonekrose (hvor knoglevævet dør pga. manglende blodforsyning til knoglen). Følgende kan være nogle af de mange risikofaktorer, der findes for at udvikle denne sygdom: Varigheden af den antiretrovirale kombinationsbehandling, brug af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat dannelse af antistoffer (immunsuppression), højt BMI. Tegn på osteonekrose er ledstivhed, ledsmerter (især i hofte, knæ og skulder) samt besvær med at bevæge sig. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du kontakte lægen.

#### Leverproblemer

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tidligere har haft problemer med leveren, herunder hepatitis B eller C. Din læge kan vurdere, hvor alvorlig din leversygdom er, før han/hun beslutter, om du kan tage dette lægemiddel.

#### Infektioner

Fortæl det straks til din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bemærker symptomer på infektion, såsom feber og/eller utilpashed. Patienter med fremskreden hiv-infektion, som tidligere har haft en infektion, der kun forekommer under særlige betingelser (opportunistisk infektion), kan få tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner. Symptomerne vil vise sig kort efter, at hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som så gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer.

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

#### Muskelproblemer

Kontakt straks lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du oplever uforklarlige muskelsmerter, -ømhed eller -svaghed, mens du tager dette lægemiddel.

#### Hudproblemer

Kontakt straks lægen, hvis du får udslæt. Der er rapporteret om alvorlige og livstruende hudreaktioner og overfølsomhedsreaktioner hos nogle patienter, der tager dette lægemiddel.

#### **Brug af anden medicin sammen med Isentress**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Isentress kan påvirke virkningen af anden medicin, ligesom anden medicin kan påvirke virkningen af Isentress.

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin:

- antacida (lægemidler, der modvirker eller neutraliserer mavesyren til lindring af fordøjelsesbesvær og halsbrand). Det frarådes at tage Isentress sammen med visse lægemidler

mod for meget mavesyre (de, der indeholder aluminium og/eller magnesium). Tal med lægen om andre lægemidler, du kan tage mod for meget mavesyre.

- jernsalte (til at behandle og forebygge jernmangel eller blodmangel (anæmi)). Der skal gå mindst to timer imellem, at du tager Isentress og jernsalte, da disse lægemidler kan nedsætte virkningen af Isentress.
- rifampicin (medicin til behandling af infektioner som fx tuberkulose), da det kan nedsætte indholdet af Isentress i blodet. Lægen kan overveje at øge din Isentress-dosis, hvis du tager rifampicin.

### **Brug af Isentress sammen med mad og drikke**

Se punkt 3.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- Isentress tyggetabletter må ikke bruges under graviditet, da de ikke er undersøgt hos gravide.
- Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.
- Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.

Spørg din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken til råds, før du tager nogen form for medicin, hvis du er gravid eller ammer.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du må ikke arbejde med maskiner, køre bil eller cykle, hvis du føler dig svimmel, efter du har taget dette lægemiddel.

### Isentress 25 mg tyggetabletter

#### **Isentress 25 mg tyggetabletter indeholder fructose**

Dette lægemiddel indeholder fructose op til 0,54 mg i hver tablet.  
Fructose kan skade tænderne.

#### **Isentress 25 mg tyggetabletter indeholder sorbitol**

Dette lægemiddel indeholder sorbitol (E 420) op til 1,5 mg i hver tablet.

#### **Isentress 25 mg tyggetabletter indeholder saccharose**

Dette lægemiddel indeholder op til 3,5 mg saccharose i hver 25 mg tyggetablet.  
Saccharose kan være skadeligt for tænderne.

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

#### **Isentress 25 mg tyggetabletter indeholder aspartam**

Dette lægemiddel indeholder op til 0,47 mg aspartam (E 951) i hver 25 mg tyggetablet, svarende til op til op til 0,05 mg phenylalanin. Aspartam er en phenylalaninkilde. Det kan være skadeligt, hvis du har phenylketonuri (PKU, Føllings sygdom), en sjælden genetisk lidelse, hvor phenylalanin ophobes, fordi kroppen ikke kan fjerne det ordentligt.

**Isentress 25 mg tyggetabletter indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Isentress 100 mg tyggetabletter**Isentress 100 mg tyggetabletter indeholder fructose**

Dette lægemiddel indeholder fructose op til 1,07 mg i hver tablet.

Fructose kan skade tænderne.

**Isentress 100 mg tyggetabletter indeholder sorbitol**

Dette lægemiddel indeholder sorbitol (E 420) op til 2,9 mg i hver tablet.

**Isentress 100 mg tyggetabletter indeholder saccharose**

Dette lægemiddel indeholder op til 7 mg saccharose i hver 100 mg tyggetablet.

Saccharose kan være skadeligt for tænderne.

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

**Isentress 100 mg tyggetabletter indeholder aspartam**

Dette lægemiddel indeholder op til 0,93 mg aspartam (E 951) i hver 100 mg tyggetablet, svarende til op til 0,10 mg phenylalanin. Aspartam er en phenylalaninkilde. Det kan være skadeligt, hvis du har phenylketonuri (PKU, Føllings sygdom), en sjælden genetisk lidelse, hvor phenylalanin ophobes, fordi kroppen ikke kan fjerne det ordentligt.

**Isentress 100 mg tyggetabletter indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**3. Sådan skal du tage Isentress**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Isentress skal tages sammen med anden hiv-medicin.

100 mg tyggetabletten kan deles i to lige store dele. Deling af tabletterne skal dog så vidt muligt undgås..

**Hvor meget du skal tage****Dosis til børn i alderen 2 til 11 år**

Lægen vil udregne den rigtige dosis af tyggetabletten på basis af barnets alder og vægt. Denne dosis må ikke overstige 300 mg to gange dagligt. Lægen vil fortælle dig, hvor mange Isentress tyggetabletter, barnet skal tage.

Isentress fås også som en 400 mg tablet, en 600 mg tablet og som granulat til oral suspension. Skift ikke mellem tyggetabletten, granulatet til oral suspension, 600 mg tabletten eller 400 mg tabletten uden først at tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Børn skal overholde de planlagte besøg hos lægen, da doseringen af Isentress skal justeres, efterhånden som de bliver ældre, vokser eller stiger i vægt. Det kan også være, at lægen vil ordinere 400 mg tabletten, når de er i stand til at sluge en tablet.

Du kan tage dette lægemiddel med eller uden mad eller drikke.



### **Hvis du har taget for meget Isentress**

Tag ikke flere tabletter, end lægen anbefaler. Hvis du tager for mange tabletter, skal du kontakte lægen.

### **Hvis du har glemt at tage Isentress**

- Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det.
- Hvis det imidlertid er tid for din næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste tablet til sædvanlig tid.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Isentress**

Det er vigtigt, at du tager Isentress nøjagtigt, som din læge har anvist. Du må ikke ændre dosis eller stoppe med at tage lægemidlet uden først at tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Hold ikke op med at tage det da:

- Det er vigtigt at tage al din hiv-medicin som foreskrevet og på det rigtige tidspunkt på dagen. Dette hjælper medicinen til at virke bedre. Det nedsætter også risikoen for, at medicinen ophører med at bekæmpe hiv (også kaldet medicinresistens).
- Når din Isentress er ved at være brugt op, skal du hente mere hos din læge eller på apoteket, fordi det er meget vigtigt ikke at være uden medicin, selv i kort tid. Under en kort afbrydelse af medicinen kan mængden af virus i blodet stige. Dette kan betyde, at hiv-virus vil udvikle resistens over for Isentress og dermed blive vanskeligere at behandle.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Alvorlige bivirkninger** – disse er ikke almindelige (kan berøre op til 1 ud af 100 personer)

**Søg straks læge, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:**

- Herpesinfektion, fx helvedesild
- Blodmangel, fx pga. jernmangel
- Tegn og symptomer på infektion eller betændelse
- Mental forstyrrelse
- Selvmordshensigt eller -forsøg
- Betændelse i mave slimhinde
- Leverbetændelse
- Leversvigt
- Allergisk udslæt
- Visse typer nyresygdomme
- Indtagelse af større mængde lægemiddel end anbefalet.

Søg straks læge, hvis du bemærker en eller flere af ovenstående bivirkninger.

Almindelige: følgende kan berøre op til 1 ud af 10 personer

- Nedsat appetit
- Besvær med at sove, unormale drømme, mareridt, unormal adfærd, depression
- Svimmelhed, hovedpine
- Snurrende fornemmelse
- Oppustethed, mavesmerter, diarré, usædvanlig meget luft i mave eller tarme, kvalme, opkastning, fordøjelsesproblemer, opstød
- Visse former for udslæt (oftest ved anvendelse sammen med darunavir)
- Træthed, usædvanlig træthed eller svaghed, feber
- Forhøjede leverblodprøver, unormalt antal hvide blodlegemer, øget indhold af fedt i blodet, stigning i enzymer fra spytkirtler eller bugspytkirtel.

Ikke almindelige: følgende kan berøre op til 1 ud af 100 personer

- Infektion i hårsækkene, influenza, hudinfektion fremkaldt af virus, opkastning eller diarré forårsaget af smitstof, infektion i øvre luftveje, byld i lymfeknude
- Vorter
- Lymfekirtelsmerter, lavt antal hvide blodlegemer, som bekæmper infektion, hævede kirtler på halsen, i armhulerne og lysken
- Allergisk reaktion
- Øget appetit, sukkersyge (diabetes mellitus), forhøjet kolesterol og fedtstoffer (lipider) i blodet, højt indhold af sukker i blodet, voldsom tørst, alvorligt vægttab, forhøjet indhold af fedt i blodet (fx kolesterol og triglycerider), unormal fordeling af kropsfedt
- Angst, forvirring, nedtrykhed, humørsvingninger, panikanfald
- Hukommelsestab, smerter i hænderne på grund af tryk på nerver, opmærksomhedsforstyrrelse, svimmelhed i forbindelse med hurtig ændring af stilling, smagsforstyrrelse, øget søvnbehov, mangel på energi, glemsomhed, migrænelignende hovedpine, følelsesløshed eller følelse af svaghed i arme og/eller ben, prikkende fornemmelse, søvnighed, spændingshovedpine, rysten, dårlig søvnkvalitet
- Synsforstyrrelser
- Summende, hvislende, fløjtende, ringende eller anden vedvarende støj i ørerne
- Hjerterbanken, langsom hjerterytme, hurtig eller uregelmæssig hjerterytme
- Hedeture, forhøjet blodtryk
- Grov, hæs eller anstrengt stemme, næseblod, stoppet næse
- Smerter i øverste del af maven, gener i endetarmen, forstoppelse, tør mund, halsbrand, synkesmerter, betændelse i bugspytkirtlen, sår eller ømhed i maven eller øvre del af mave-tarmkanalen, blødning ved endetarmen, mavegener, tandkødsbetændelse, hævet, rød, øm tunge
- Ophobning af fedt i leveren
- Uren hud (akne), usædvanligt hårtab, rødme af huden, unormal fordeling af fedt på kroppen, som kan omfatte fedttab fra ben, arme og ansigt og øget fedt på maven, kraftig svedafsondring, nattesved, fortykkelse af huden og kløe i huden på grund af gentagen kradsen, hudlæsioner, tør hud
- Ledsmarter, smertefuld ledsygdom, rygsmarter, smerter i knogler/muskler, muskelømhed eller -svaghed, nakkesmerter, smerter i arme og/eller ben, senebetændelse, fald i knogleminerale
- Nyresten, natlig vandladning, nyrecyster
- Impotens, brystforstørrelse hos mænd, symptomer på overgangsalder
- Gener i brystet, kuldegysninger, hævelser i ansigtet, anspændthed, generel utilpashed, hævet hals, hævede hænder, ankler eller fødder, smerter
- Fald i antal hvide blodlegemer, fald i antal blodplader (celler der får blodet til at størkne), blodprøver med tegn på nedsat nyrefunktion, forhøjet blodsukker, forhøjet mængde muskelenzymer i blodet, sukker i urinen, røde blodlegemer i urinen, vægtøgning, øget taljemål, fald i blodprotein (albumin), forlængelse af blodets størkningstid.

Yderligere bivirkninger hos børn og unge

- Hyperaktivitet.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flasken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Hold flasken tæt tillukket og behold tørremidlet i flasken for at beskytte mod fugt. Tørremidlet må ikke sluges.
- Før forseglingen brydes, kræver dette lægemiddel ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Isentress indeholder:

Aktivt stof: raltegravir.

#### 25 mg tyggetabletter:

Hver tyggetablet indeholder 25 mg raltegravir (som kalium).

Øvrige indholdsstoffer: hydroxypropylcellulose, sucralose, natriumsaccharin, dinatriumcitrat, mannitol (E 421), gul jernoxid, monoammoniumglycyrrhizinat, sorbitol (E 420), fructose, naturlige og kunstige smagsvarianter (appelsin, banan og smagsmaskering), aspartam (E 951), saccharose, crospovidon type A, magnesiumstearat, natriumstearylfulmarat, ethylcellulose 20 cP, ammoniumhydroxid, triglycerider af middelkædelængde, oliesyre, hypromellose 2910/6cP, og macrogol/PEG 400.

#### 100 mg tyggetabletter:

Hver tyggetablet indeholder 100 mg raltegravir (som kalium).

De øvrige indholdsstoffer er: hydroxypropylcellulose, sucralose, natriumsaccharin, dinatriumcitrat, mannitol (E 421), rød jernoxid, gul jernoxid, monoammoniumglycyrrhizinat, sorbitol (E 420), fructose, naturlige og kunstige smagsvarianter (appelsin, banan og smagsmaskering), aspartam (E 951), saccharose, crospovidon type A, magnesiumstearat, natriumstearylfulmarat, ethylcellulose 20 cP, ammoniumhydroxid, triglycerider af middelkædelængde, oliesyre, hypromellose 2910/6cP, og macrogol/PEG 400.

### Udseende og pakningsstørrelser

#### Isentress 25 mg tyggetabletter:

Tyggetabletten med appelsin-banansmag er rund, lysegul, mærket med MSD-virksomhedslogo og "473" på den anden side.

Der findes en pakningsstørrelse: 1 flaske med 60 tabletter. Flasken indeholder tørremiddel.

#### Isentress 100 mg tyggetabletter:

Tyggetabletten med appelsin-banansmag er oval, lys orange, med delekærv på begge sider, og mærket med MSD-virksomhedslogo og "477" på den ene side og ingen mærkning på den anden side.

Der findes en pakningsstørrelse: 1 flaske med 60 tabletter. Flasken indeholder tørremiddel.

## Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### België/Belgique/Belgien

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

### България

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

### Česká republika

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

### Danmark

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

### Deutschland

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

### Eesti

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

### Ελλάδα

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

### España

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

### France

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

### Lietuva

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Magyarország

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

### Malta

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

### Nederland

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

### Norge

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

### Österreich

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

### Polska

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

### Portugal

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Isentress 100 mg granulat til oral suspension raltegravir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger. Hvis du har et barn, der tager Isentress, skal du læse denne information grundigt sammen med barnet.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Isentress til dig eller dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Isentress
3. Sådan skal du tage Isentress
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. **Brugsvejledning** – se hæftet for oplysninger om, hvordan dette lægemiddel skal klargøres og gives

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Hvad Isentress er

Isentress indeholder det aktive stof raltegravir. Isentress er et antiviral, som virker mod humant immundefekt-virus (hiv). Det er dette virus, som forårsager erhvervet immundefekt-syndrom (aids).

##### Sådan virker Isentress

Virus producerer et enzym, der hedder hiv-integrase. Dette hjælper virus med at formere sig i kroppens celler. Isentress stopper virkningen af dette enzym. Når Isentress tages sammen med anden medicin, kan det nedsætte mængden af hiv i blodet (dette kaldes "virusbelastning") og øge CD4-celletallet (en type hvide blodlegemer, der spiller en vigtig rolle i vedligeholdelsen af et sundt immunforsvar, der hjælper med at bekæmpe infektion). Nedsættelse af hiv-mængden i blodet kan forbedre funktionen af immunforsvaret. Dette betyder, at kroppen bedre kan bekæmpe infektion.

##### Hvornår Isentress skal anvendes

Isentress bruges til behandling af voksne, unge, børn, småbørn og spædbørn, som er smittet med hiv, og til behandling af nyfødte babyer, som er blevet udsat for hiv-1-infektion fra moderen. Din læge har ordineret Isentress som middel til at hjælpe med at holde din hiv-infektion under kontrol.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Isentress

##### Tag ikke Isentress

- hvis du er allergisk over for raltegravir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Isentress (angivet i punkt 6).

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Isentress. Husk, at Isentress ikke helbreder hiv-infektion. Dette betyder, at du måske bliver ved med at få infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv. Du skal fortsætte med at gå til lægen regelmæssigt, imens du tager dette lægemiddel.

### Psykiske helbredsproblemer

Fortæl det til lægen, hvis du har eller tidligere har haft depression eller psykisk sygdom. Der er rapporteret om depression, herunder selvmordstanker og -adfærd hos nogle patienter, som tager dette lægemiddel, især hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykisk sygdom.

### Knogleproblemer

Nogle patienter, som får antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, som hedder osteonekrose (hvor knoglevævet dør pga. manglende blodforsyning til knoglen). Følgende kan være nogle af de mange risikofaktorer, der findes for at udvikle denne sygdom: Varigheden af den antiretrovirale kombinationsbehandling, brug af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat dannelse af antistoffer (immunsuppression), højt BMI. Tegn på osteonekrose er ledstivhed, ledsmerter (især i hofte, knæ og skulder) samt besvær med at bevæge sig. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du kontakte lægen.

### Leverproblemer

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tidligere har haft problemer med leveren, herunder hepatitis B eller C. Din læge kan vurdere, hvor alvorlig din leversygdom er, før han/hun beslutter, om du kan tage dette lægemiddel.

### Infektioner

Fortæl det straks til din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bemærker symptomer på infektion, såsom feber og/eller utilpashed. Patienter med fremskreden hiv-infektion, som tidligere har haft en infektion, der kun forekommer under særlige betingelser (opportunistisk infektion), kan få tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner. Symptomerne vil vise sig kort efter, at hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som så gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer.

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

### Muskelproblemer

Kontakt straks lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du oplever uforklarlige muskelsmerter, -ømhed eller -svaghed, mens du tager dette lægemiddel.

### Hudproblemer

Kontakt straks lægen, hvis du får udslæt. Der er rapporteret om alvorlige og livstruende hudreaktioner og overfølsomhedsreaktioner hos nogle patienter, der tager dette lægemiddel.

## **Brug af anden medicin sammen med Isentress**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Isentress kan påvirke virkningen af anden medicin, ligesom anden medicin kan påvirke virkningen af Isentress.

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin:

- antacida (lægemidler, der modvirker eller neutraliserer mavesyren til lindring af fordøjelsesbesvær og halsbrand). Det frarådes at tage Isentress sammen med visse lægemidler mod for meget mavesyre (de, der indeholder aluminium og/eller magnesium). Tal med lægen om andre lægemidler, du kan tage mod for meget mavesyre.
- jernsalte (til at behandle og forebygge jernmangel eller blodmangel (anæmi)). Der skal gå mindst to timer imellem, at du tager Isentress og jernsalte, da disse lægemidler kan nedsætte virkningen af Isentress.
- rifampicin (medicin til behandling af infektioner som fx tuberkulose), da det kan nedsætte indholdet af Isentress i blodet. Lægen kan overveje at øge din Isentress-dosis, hvis du tager rifampicin.

### **Brug af Isentress sammen med mad og drikke**

Se punkt 3.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- Isentress granulat til oral suspension må ikke bruges under graviditet, da det ikke er undersøgt hos gravide.
- Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.
- Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.

Spørg din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken til råds, før du tager nogen form for medicin, hvis du er gravid eller ammer.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du må ikke arbejde med maskiner, køre bil eller cykle, hvis du føler dig svimmel, efter du har taget dette lægemiddel.

### **Isentress 100 mg granulat til oral suspension indeholder fructose**

Dette lægemiddel indeholder fructose op til 0,5 mg i hver foliepose.  
Fructose kan skade tænderne.

### **Isentress 100 mg granulat til oral suspension indeholder sorbitol**

Dette lægemiddel indeholder sorbitol (E 420) op til 1,5 mg i hver foliepose.

### **Isentress 100 mg granulat til oral suspension indeholder saccharose**

Dette lægemiddel indeholder op til 4,7 mg saccharose i hver foliepose.  
Saccharose kan være skadeligt for tænderne.

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### **Isentress 100 mg granulat til oral suspension indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. foliepose, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.



### 3. Sådan skal du tage Isentress

Giv altid lægemidlet til dit barn nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Isentress skal tages sammen med anden hiv-medicin.

- Se brugsvejledningen i hæftet for oplysninger om, hvordan dette lægemiddel skal klargøres, og hvordan en dosis Isentress skal gives. Gem hæftet og følg brugsvejledningen hver gang, du skal klargøre medicinen. Medbring dette hæfte til dit barns besøg hos lægen.
- Sørg for, at lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken forklarer dig, hvordan du skal blande og give den korrekte dosis til dit barn.
- Granulatet skal blandes med vand før anvendelse. Du skal give medicinen til dit barn inden for 30 minutter efter blanding.
- Dosis ændrer sig over tid. Sørg for at følge anvisningerne fra din læge. Lægen vil fortælle dig, hvis og hvornår du skal stoppe med at give Isentress til din baby.

#### Hvor meget du skal tage

Lægen vil udregne den rigtige dosis af granulat til oral suspension på basis af spædbarnets eller småbarnets alder og vægt. Lægen vil fortælle dig, hvor meget oral suspension, spædbarnet eller småbarnet skal tage.

Dit barn kan tage dette lægemiddel med eller uden mad eller drikke.

Isentress fås også som en 400 mg tablet, en 600 mg tablet og som en tyggetablet.

Skift ikke mellem granulatet til oral suspension, tyggetabletten, 600 mg tablettens eller 400 mg tablettens uden først at tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Børn skal overholde de planlagte besøg hos lægen, da doseringen af Isentress skal justeres, efterhånden som de bliver ældre, vokser eller stiger i vægt. Det kan også være, at lægen vil ordinere 400 mg tablettens, når de er i stand til at sluge en tablet.

#### Hvis du har taget for meget Isentress

Tag ikke mere Isentress, end lægen anbefaler. Hvis du tager for meget, skal du kontakte lægen.

#### Hvis du har glemt at tage Isentress

- Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det.
- Hvis det imidlertid er tid for din næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste tablet til sædvanlig tid.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### Hvis du holder op med at tage Isentress

Det er vigtigt, at du tager Isentress nøjagtigt, som din læge har anvist. Du må ikke ændre dosis eller stoppe med at tage lægemidlet uden først at tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Hold ikke op med at tage det da:

- Det er vigtigt at tage al din hiv-medicin som foreskrevet og på det rigtige tidspunkt på dagen. Dette hjælper medicinen til at virke bedre. Det nedsætter også risikoen for, at medicinen ophører med at bekæmpe hiv (også kaldet medicinresistens).
- Når din Isentress er ved at være brugt op, skal du hente mere hos din læge eller på apoteket, fordi det er meget vigtigt ikke at være uden medicin, selv i kort tid. Under en kort afbrydelse af medicinen kan mængden af virus i blodet stige. Dette kan betyde, at hiv-virus vil udvikle resistens over for Isentress og dermed blive vanskeligere at behandle.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Alvorlige bivirkninger** – disse er ikke almindelige (kan berøre op til 1 ud af 100 personer)

**Søg straks læge, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:**

- Herpesinfektion, fx helvedesild
- Blodmangel, fx pga. jernmangel
- Tegn og symptomer på infektion eller betændelse
- Mental forstyrrelse
- Selvmordshensigt eller -forsøg
- Betændelse i mavens slimhinde
- Leverbetændelse
- Leversvigt
- Allergisk udslæt
- Visse typer nyresygdomme
- Indtagelse af større mængde lægemiddel end anbefalet.

Søg straks læge, hvis du bemærker en eller flere af ovenstående bivirkninger.

Almindelige: følgende kan berøre op til 1 ud af 10 personer

- Nedsat appetit
- Besvær med at sove, unormale drømme, mareridt, unormal adfærd, depression
- Svimmelhed, hovedpine
- Snurrende fornemmelse
- Oppustethed, mavesmerter, diarré, usædvanlig meget luft i mave eller tarme, kvalme, opkastning, fordøjelsesproblemer, opstød
- Visse former for udslæt (oftest ved anvendelse sammen med darunavir)
- Træthed, usædvanlig træthed eller svaghed, feber
- Forhøjede leverblodprøver, unormalt antal hvide blodlegemer, øget indhold af fedt i blodet, stigning i enzymer fra spytkirtler eller bugspytkirtel.

Ikke almindelige: følgende kan berøre op til 1 ud af 100 personer

- Infektion i hårsækkene, influenza, hudinfektion fremkaldt af virus, opkastning eller diarré forårsaget af smitstof, infektion i øvre luftveje, byld i lymfeknude
- Vorter
- Lymfekirtelsmerter, lavt antal hvide blodlegemer, som bekæmper infektion, hævede kirtler på halsen, i armhulerne og lysken
- Allergisk reaktion
- Øget appetit, sukkersyge (diabetes mellitus), forhøjet kolesterol og fedtstoffer (lipider) i blodet, højt indhold af sukker i blodet, voldsom tørst, alvorligt vægttab, forhøjet indhold af fedt i blodet (fx kolesterol og triglycerider), unormal fordeling af kropsfedt
- Angst, forvirring, nedtrykthed, humørsvingninger, panikanfald
- Hukommelsestab, smerter i hænderne på grund af tryk på nerver, opmærksomhedsforstyrrelse, svimmelhed i forbindelse med hurtig ændring af stilling, smagsforstyrrelse, øget søvnbehov, mangel på energi, glemsomhed, migrænelignende hovedpine, følelsesløshed eller følelse af svaghed i arme og/eller ben, prikkende fornemmelse, søvnighed, spændingshovedpine, rysten, dårlig søvnkvalitet
- Synsforstyrrelser
- Summende, hvislende, fløjtende, ringende eller anden vedvarende støj i ørerne
- Hjertebanken, langsom hjerterytme, hurtig eller uregelmæssig hjerterytme
- Hedeture, forhøjet blodtryk
- Grov, hæs eller anstrengt stemme, næseblod, stoppet næse

- Smerter i øverste del af maven, gener i endetarmen, forstoppelse, tør mund, halsbrand, synkesmerter, betændelse i bugspytkirtlen, sår eller ømhed i maven eller øvre del af mave-tarmkanalen, blødning ved endetarmen, mavegener, tandkødsbetændelse, hævet, rød, øm tunge
- Ophobning af fedt i leveren
- Uren hud (akne), usædvanligt hårtab, rødme af huden, unormal fordeling af fedt på kroppen, som kan omfatte fedttab fra ben, arme og ansigt og øget fedt på maven, kraftig svedafsondring, nattesved, fortykkelse af huden og kløe i huden på grund af gentagen kradsen, hudlæsioner, tør hud
- Ledsmarter, smertefuld ledsygdom, rygsmerter, smerter i knogler/muskler, muskelømhed eller -svaghed, nakkesmerter, smerter i arme og/eller ben, senebetændelse, fald i knogleminerale
- Nyresten, natlig vandladning, nyrecyster
- Impotens, brystforstørrelse hos mænd, symptomer på overgangsalder
- Gener i brystet, kuldegysninger, hævelser i ansigtet, anspændthed, generel utilpashed, hævet hals, hævede hænder, ankler eller fødder, smerter
- Fald i antal hvide blodlegemer, fald i antal blodplader (celler der får blodet til at størkne), blodprøver med tegn på nedsat nyrefunktion, forhøjet blodsukker, forhøjet mængde muskelenzymer i blodet, sukker i urinen, røde blodlegemer i urinen, vægtøgning, øget taljemål, fald i blodprotein (albumin), forlængelse af blodets størkningstid.

Yderligere bivirkninger hos børn og unge

- Hyperaktivitet.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og folieposen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Granulat til oral suspension skal gives til patienten inden for 30 minutter efter blanding.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Folieposerne med Isentress må ikke åbnes, før du er parat til at klargøre en dosis.

Se hæftet med brugsvejledningen for oplysninger om den korrekte måde at bortskaffe resterende medicin.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Isentress indeholder:

Aktivt stof: raltegravir. Hver foliepose til engangsbrug med granulat til oral suspension indeholder 100 mg raltegravir (som kalium).

Øvrige indholdsstoffer: hydroxypropylcellulose, sucralose, mannitol (E 421), monoammoniumglycyrrhizinat, sorbitol (E 420), fructose, banansmag, saccharose, crospovidon type A, magnesiumstearat, ethylcellulose 20 cP, ammoniumhydroxid, triglycerider af middelkædelængde, olesyre, hypromellose 2910/6cP, macrogol/PEG 400, mikrokrySTALLISK cellulose og carmellosenatrium.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Granulat til oral suspension med banansmag er et hvidt til råhvidt pulver, som kan indeholde gule eller beige til gulbrune partikler i en foliepose til engangsbrug.

Der findes en pakningsstørrelse: 1 karton med 60 folieposer, to 10 ml sprøjter, to 3 ml sprøjter, to 1 ml sprøjter, to blandedåse, denne indlægsseddel og hæftet med brugsvejledningen. Hver foliepose til engangsbrug indeholder 100 mg raltegravir, som opløst i 10 ml vand giver en slutkoncentration på 10 mg pr. ml.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**Brugsvejledning:  
Medbring dette hæfte til dit barns besøg hos lægen.**

**Isentress 100 mg granulat til oral suspension**  
raltegravir

**Brugsvejledning**  
*til babyer*

**Sørg for, at du har læst og forstået disse instruktioner.**

**Før du starter**

**Bemærk:** Sørg for, at lægen viser dig, hvordan du skal klargøre og give Isentress til oral suspension.

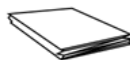
- Vær sikker på, at du har forstået disse instruktioner, før du starter. Er du i tvivl, så spørg lægen.
- Det er meget vigtigt, at du afmåler vandet og Isentress nøje med den korrekte sprøjte.
- Kontroller udløbsdatoen, før du giver Isentress til dit barn. Udløbsdatoen er trykt på kartonen og folieposerne med Isentress.
- Mængden af Isentress afhænger af dit barns alder og vægt, så den vil ændre sig over tid. Lægen vil fortælle dig den korrekte dosis ved hver kontrolundersøgelse efter vejning af dit barn.  
Sørg for at overholde alle besøg hos lægen, så du får nye doseringsoplysninger i takt med, at dit barn vokser.  
I løbet af dit barns første leveuge skal du give Isentress 1 gang om dagen. Herefter skal du give det til dit barn 2 gange om dagen.
- Dette hæfte fortæller dig, hvordan du:
  - skal blande Isentress til en væske
  - skal afmåle den korrekte dosis med en sprøjte
  - skal give Isentress til dit barn
  - skal rydde op

**Sættet indeholder**

- Ydre karton



- Instruktioner (dette hæfte)



- Indlægsseddel

- 2 blandebægre



- 60 folieposer med Isentress granulat



- 6 sprøjter



2 **blå** (10 ml) sprøjter



2 **grønne** (3 ml) sprøjter



2 **hvide** (1 ml) sprøjter

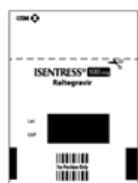
Dette sæt indeholder et ekstra blandebeholder og et ekstra sæt sprøjter i tilfælde af, at et af disse bliver væk eller bliver beskadiget. Beskadigede blandebeholdere eller sprøjter må ikke anvendes.

### Trin 1. Forberedelse

- Sæt dit barn på et sikkert sted. Du skal bruge begge hænder til at klargøre Isentress.
- Vask dine hænder med vand og sæbe.
- Tag de ting frem, som du skal bruge til at fremstille 1 dosis og placer dem på en ren overflade:



1 blandebeholder  
(Åbn låget ved hjælp af tappen på blandebeholderet)



1 foliepose med Isentress granulat



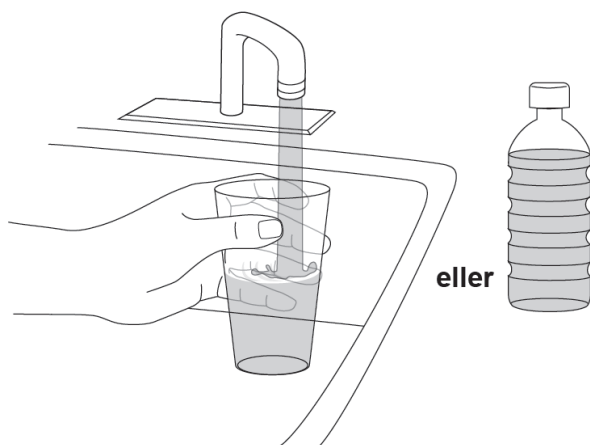
et rent glas



3 sprøjter  
(Hav en af hver størrelse klar, men du får kun brug for 1 eller 2, afhængigt af dosisstørrelsen)

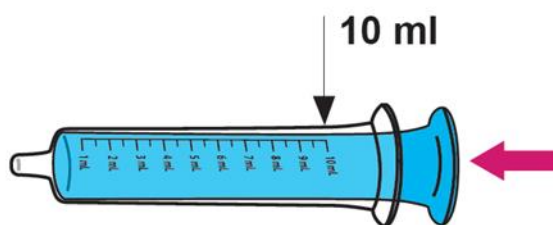
## Trin 2. Fyld et glas med vand

Fyld et rent glas med postevand, som har stuetemperatur, eller flaskevand uden brus.

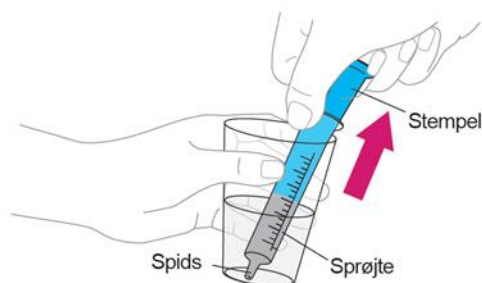


## Trin 3. Fyld den blå sprøjte med vand

Tryk stemplet på den **blå** sprøjte hele vejen ind i sprøjten.

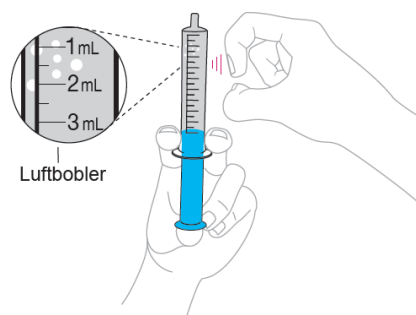


Sæt sprøjtespidsen ned i glasset med vand.  
Træk stemplet tilbage.  
Stop, når du kommer til 10 ml-mærket.



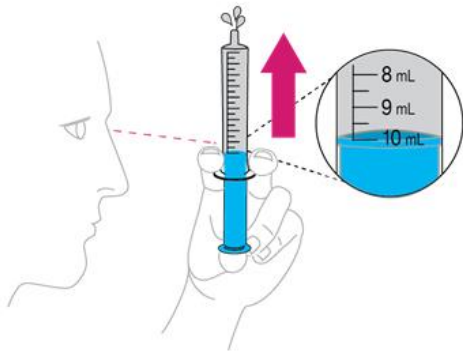
## Trin 4. Kontroller for luftbobler

Vend sprøjten med spidsen opad.  
Bank let med fingeren på sprøjten indtil luftboblerne stiger til vejrs.



Pres al luften ud af sprøjten ved at trykke stemplet langsomt opad.





Kontroller mængden af vand i sprøjten igen. Hvis der er mindre end 10 ml, skal du sætte sprøjten ned i vandet igen og trække stemplet tilbage, indtil du når til 10 ml-mærket.

### Trin 5. Tilsæt de 10 ml vand i blandebeholderen



### Trin 6. Tilsæt Isentress i bægeret

**Bemærk, før du tilsætter Isentress:**

Sørg for, at du og dit barn er klar! Isentress skal bruges inden for 30 minutter efter blanding. Kasser eventuelt resterende Isentress, efter at du har givet dosis til dit barn.



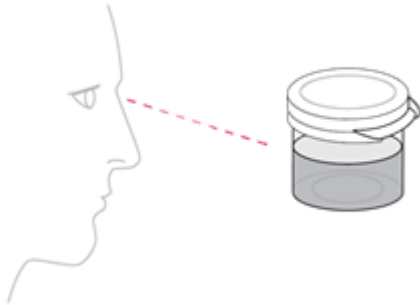
Afriv eller klip folieposen op og hæld alt granulatet ned i vandet i blandebeholderen. Sørg for, at folieposen er helt tom.

Tag 1 foliepose med Isentress og ryst granulatet ned i bunden af folieposen.



### Trin 7. Bland Isentress og vand

Klik låget på blandebægeret på plads.  
Hvirvl forsigtigt blandebægeret rundt i 45 sekunder for at blande granulat og vand. Brug et ur eller et stopur til at tage tid i 45 sekunder. Blandingen **MÅ IKKE RYSTES**



Kontroller, at granulatet er helt blandet.  
Hvirvl granulatet lidt mere rundt, hvis det ikke er helt blandet.  
Blandingen skal fremstå som uklar.

### Trin 8. Kontroller din ordination

Brug den dosismængde i 'ml', som er ordineret af lægen.

Husk, at dosis kan ændre sig, hver gang du har været til lægen, så sørg for, at du har alle de nyeste oplysninger. Sørg for at møde op til alle besøg hos lægen, så dit barn får den korrekte dosis!

### Trin 9. Vælg den sprøjte, du har brug for

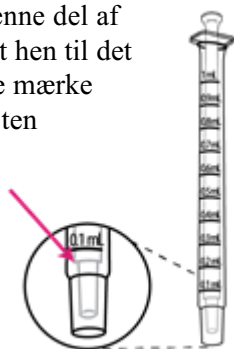
Vælg den korrekte sprøjte til dit barns dosis:

HVID  
(1 ml)  
til 1 ml eller derunder

GRØN  
(3 ml)  
til 1,5 ml til 3 ml

BLÅ  
(10 ml)  
til 3,5 ml til 10 ml

Skub denne del af  
stemplet hen til det  
korrekte mærke  
på sprøjten



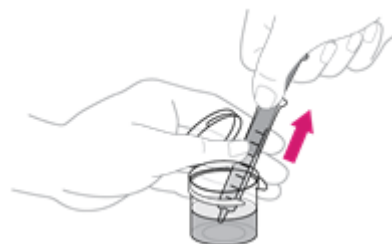
Find derefter ml-mærket på sprøjtecyllinderen, der svarer til dit barns dosis.

### Trin 10. Afmål Isentress

Tryk stemplet hele vejen ind  
i sprøjtecyllinderen.



Sæt sprøjtespidsen ned i  
bægeret med klargjort Isentress og træk  
stemplet tilbage.



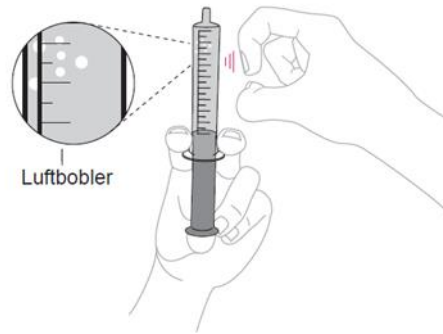
Stop, når du kommer til dosismarkeringen,  
der svarer til dit barns  
ordinerede dosis.

### VIGTIGT:

- Dit barns dosis kan være forskellig fra den dosis, der er vist i figuren.
- Der vil som regel være en rest af klargjort Isentress i blandebeholderen.

### Trin 11. Kontroller for luftbobler

Vend sprøjten med spidsen opad.  
Bank let med fingeren på sprøjten  
indtil luftboblerne stiger til vejrs.



Pres al luften ud af sprøjten ved at trykke stemplet langsomt opad.



Kontroller mængden af Isentress i sprøjten igen.

Hvis der er mindre end den ordinerede dosis, skal du sætte sprøjtespidsen ned i bægeret med klargjort Isentress igen og trække stemplet tilbage, indtil du rammer den korrekte dosismarkering.

### Trin 12. Giv Isentress til din baby

Placer sprøjtespidsen  
i dit barns mund,  
ind mod enten højre  
eller venstre kind.



Tryk forsigtigt stemplet ned for at give den klargjorte Isentress. Hvis dit barn laver vrøvl, skal du tage sprøjtespidsen ud af munden og prøve igen. Det er vigtigt, at dit barn får hele den ordinerede dosis (en lille rest i sprøjtespidsen er OK).

**VIGTIGT:** Hvis dit barn ikke tager hele den ordinerede dosis eller spytter noget af det ud igen, skal du kontakte lægen for at finde ud af, hvad du skal gøre.

### Trin 13. Oprydning

Hæld det resterende klargjorte Isentress ned i skraldespanden.

**Det må ikke hældes i vasken.**

Tag stemplerne ud af de brugte sprøjter.

Vask sprøjter, stempler og blandebægre i hånden med varmt vand og opvaskemiddel. Må ikke vaskes i opvaskemaskinen.



Skyl med vand og lad dem lufttørre. Anbring det hele på et rent, tørt sted.

### Opbevaring af Isentress

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Folieposerne med Isentress må ikke åbnes, før du er parat til at klargøre en dosis.

**Sørg for at overholde alle besøg hos lægen, så du altid ved, hvor meget Isentress, du skal give.**