

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ISENTRESS 600 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg raltegraviiria (kaliumina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 600 mg:n tabletti sisältää 5,72 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Keltainen, soikea tabletti, jonka mitat ovat 19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm ja jossa on toisella puolella MSD:n yrityslogo ja merkintä "242" ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ISENTRESS 600 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa ihmisen immuunikatoviruksen (HIV-1) aiheuttaman infektion hoitoon aikuisille ja vähintään 40 kg painaville lapsille (ks. kohdat 4.2, 4.4, 5.1 ja 5.2).

4.2 Annostus ja antotapa

HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin tulee aloittaa hoito.

Annostus

ISENTRESSiä tulee käyttää yhdessä muiden vaikuttavien retroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Aikuiset ja pediatriset potilaat

Aikuiset ja (vähintään 40 kg painavat) lapset: suositeltu annostus on 1200 mg (kaksi 600 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa aiemmin hoitamattomille potilaille tai potilaille, joiden virusmäärä on pienentynyt ISENTRESSin aloitusannostuksella 400 mg kahdesti vuorokaudessa.

Muut saatavana olevat lääkemuodot ja vahvuudet:

ISENTRESS on saatavana myös 400 mg:n tablettina, joka on tarkoitettu annettavaksi kahdesti vuorokaudessa HIV-infektion hoitoon aikuisille tai vähintään 25 kg painaville lapsille ja nuorille. Annostukseen 1200 mg kerran vuorokaudessa ei saa käyttää 400 mg:n tabletteja (katso lisätietoja 400 mg:n tabletin valmisteyhteenvedosta).

ISENTRESS on saatavana myös purutablettina ja rakeina oraalisuspensiota varten. Katso lisätietoja purutablettien ja oraalisuspension annostuksesta näiden lääkemuotojen valmisteyhteenvedoista. Raltegraviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu ennenaikaisesti syntyneillä (ennen raskausviikkoa 37 syntyneet) eikä vastasyntyneillä, joilla on alhainen syntymäpaino (< 2 000 g). Tietoja ei ole saatavilla tässä potilasryhmässä eikä annossuosituksia voida antaa.

Purutabletin enimmäisannostus on 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Koska lääkemuo-doilla on erilainen farmakokineettinen profiili, purutableteilla tai rakeilla oraalisuspensiota varten ei saa korvata 400 mg:n tablettia eikä 600 mg:n tablettia (ks. kohta 5.2). Purutabletteja ja rakeita oraalisuspensiota varten ei ole tutkittu nuorten (12–18-vuotiaiden) eikä aikuisten potilaiden HIV-infektion hoidossa.

Ikääntyneet

Tiedot raltegraviirin käytöstä iäkkäiden potilaiden hoidossa ovat rajalliset (ks. kohta 5.2). Siksi ISENTRESSin käytössä on noudatettava varovaisuutta tässä ikäryhmässä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei edellytä annostuksen muuttamista (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta ei edellytä annostuksen muuttamista. Raltegraviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on vaikea maksan perussairaus. Siksi ISENTRESSin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

ISENTRESS 600 mg kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa käyttää alle 40 kg painavien lasten hoidossa.

Antotapa

Suun kautta.

ISENTRESS 600 mg tabletit voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan annostuksena 1200 mg kerran vuorokaudessa.

Tabletteja ei pidä pureskella, murskata eikä halkaista, koska tällöin farmakokineettisen profiilin oletetaan muuttuvan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Potilaille on kerrottava, etteivät nykyiset retroviruslääkkeet paranna HIV-infektiota eikä niiden ole osoitettu estävän HI-viruksen tarttumista muihin ihmisiin veren välityksellä. Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varoitoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Geneettisesti raltegraviirin resistenssikynnys on suhteellisen matala. Siksi raltegraviiria on annettava, mikäli mahdollista, yhdessä kahden muun vaikuttavan retroviruslääkkeen kanssa, jotta mahdollinen virologisen tehottomuuden ja resistenssin kehittymisen vaara voitaisiin välttää (ks. kohta 5.1).

Aikaisemmin hoitamattomilla potilailla raltegraviirista on kliinistä tutkimustietoa vain yhteiskäytössä kahden nukleotidirakenteisen käänteiskopioijaentsyymien estäjän (NRTI) (emtricitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin) kanssa.

Depressio

Masennusta, mukaan lukien itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä, on raportoitu esiintyneen erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai psyykinen sairaus. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aikaisemmin ollut masennusta tai psyykinen sairaus.

Maksan vajaatoiminta

Raltegraviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on vaikea maksan perussairaus. Siksi raltegraviirin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoon liittyvät maksan toimintahäiriöt ovat yleisempiä potilailla, joilla on jo ennestään maksan vajaatoimintaa, mukaan luettuna krooninen hepatiitti, ja näiden potilaiden tilaa on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos näillä potilailla havaitaan maksasairauden pahenemiseen viittaavia merkkejä, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksahaittojen vaara on suurempi niillä retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on krooninen B- tai C-hepatiitti.

Osteonekroosi

Vaikka osteonekroosin katsotaan johtuvan useista tekijöistä (joita ovat kortikosteroidien käyttö, alkoholin käyttö, vaikea immuunivasteen heikkeneminen, suuri painoindeksi), osteonekroositapauksia on raportoitu erityisesti pitkälle edenneen HIV-taudin ja/tai pitkään jatkuneen retroviruslääkkeiden yhdistelmähoiton yhteydessä. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi retroviruslääkkeiden yhdistelmähoiton (CART) aloitus laukaista tulehdusreaktion oireettomia tai residuaalisia opportunistisia patogeeneja vastaan, mikä voi aiheuttaa vakavia kliinisiä oireita tai oireiden pahenemista. Tällaisia oireita on havaittu yleensä yhdistelmähoiton ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistyneet ja/tai pesäkkeiset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jirovecin* (aikaisempi nimi *Pneumocystis carinii*) aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet on tutkittava ja aloitettava hoito tarvittaessa.

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmunihepatiitti). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

Atatsanaviiri

Kun raltegraviiria annettiin 1200 mg kerran vuorokaudessa yhtäkaa atatsanaviirin kanssa, raltegraviirin pitoisuus plasmassa suureni. Siksi yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Tipranaviiri/ritonaviiri

Jos raltegraviiria annetaan 1200 mg kerran vuorokaudessa yhtäkaa tipranaviirin/ritonaviirin kanssa, raltegraviirin jäännöspitoisuus plasmassa saattaa pienentyä. Siksi yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Antasidit

Kun raltegraviiria annettiin 1200 mg kerran vuorokaudessa yhdessä kalsiumkarbonaattia ja alumiinia/magnesiumia sisältävien antasidien kanssa, raltegraviirin pitoisuus plasmassa pieneni. Siksi yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Lääkeaineita metaboloivien entsyymien voimakkaat induktorit

Lääkeaineita metaboloivien entsyymien voimakkaita induktoreita (esim. rifampisiinia) ei ole tutkittu 1200 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa annettavan raltegraviirin kanssa, mutta ne saattaisivat pienentää raltegraviirin jäännöspitoisuuksia plasmassa. Siksi yhteiskäyttöä 1200 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa annettavan raltegraviirin kanssa ei suositella.

Myopatia ja rabdomyolyyysi

Myopatiaa ja rabdomyolyyysiä on raportoitu. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aikaisemmin ollut myopatia tai rabdomyolyyysi tai joilla on altistavia tekijöitä, kuten muu lääkitys, joka on liitetty näihin tiloihin (ks. kohta 4.8).

Vaikeat iho- ja yliherkkyysoireet

Vaikeita, mahdollisesti hengenvaarallisia, ja kuolemaan johtavia ihoreaktioita on raportoitu potilailla, jotka käyttävät raltegraviiria, useimmissa tapauksissa samanaikaisesti muiden näihin reaktioihin yhdistettyjen lääkevalmisteiden kanssa. Näitä reaktioita ovat mm. Stevens-Johnsonin oireyhtymä sekä toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Myös yliherkkyysoireitä on raportoitu, ja niille oli tunnusomaista ihottuma, yleislöydökset ja toisinaan elinten toimintahäiriöt mukaan lukien maksan vajaatoiminta. Raltegraviirin ja muiden epäilyksenalaiden lääkeaineiden käyttö on lopetettava välittömästi, jos ilmaantuu vaikeiden ihoreaktioiden tai yliherkkyysoireiden merkkejä tai oireita (näitä voivat olla esim. vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy kuume, yleinen huonovointisuus, väsymys, kipu lihaksissa tai nivelissä, rakkuloita, leesioita suussa, sidekalvotulehdus, kasvojen turvotus, maksatulehdus, eosinofilia tai angioedeema). Kliinistä tilaa sekä maksan aminotransferaasiarvoja on tarkkailtava ja aloitettava asianmukainen hoito. Raltegraviirin tai muiden epäilyksenalaiden lääkeaineiden käytön lopettamisen viivästyminen vaikean ihottuman ilmaantumisen jälkeen voi johtaa hengenvaaralliseen reaktioon.

Ihottuma

Ihottuma oli yleisempää aikaisemmin hoitoa saaneilla potilailla, jotka saivat raltegraviiria ja darunaviiria sisältäviä hoito-ohjelmia, verrattuna potilaisiin, jotka saivat raltegraviiria ilman darunaviiria tai darunaviiria ilman raltegraviiria (ks. kohta 4.8).

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Raltegraviiri on heikko orgaanisen anionien kuljettajaproteiini (OAT) 1:n (IC_{50} on 109 μ M) ja OAT3:n (IC_{50} on 18,8 μ M) estäjä *in vitro*. Vaikka kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, varovaisuutta on noudatettava, kun raltegraviiria käytetään annoksella 1200 mg vuorokaudessa samanaikaisesti herkkien OAT1 ja OAT3 substraattien kanssa.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että raltegraviiri ei ole sytokromi-P450 (CYP) -entsyymien substraatti, se ei estä CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6 eikä CYP3A-entsyymien eikä UDP-glukuronosyylitransferaasien (UGT) 1A1 ja 2B7 toimintaa, ei indusoi CYP3A4-entsyymiä

eikä estä P-glykoproteiinia (P-gp), rintasyövän resistenssiproteiinia (BCRP), orgaanisia anioneja kuljettavia polypeptidejä (OATP) 1B1:tä, OATP1B3:a, orgaanista kationien kuljettajaproteiini (OCT) 1:tä ja OCT2:ta, eikä monilääke- ja toksisten aineiden ekstruusioproteiini (MATE) 1:tä ja MATE2-K:ta. Näiden tietojen perusteella raltegraviiriin ei odoteta vaikuttavan näiden entsyymien tai kuljettajaproteiinien substraatteja olevien lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

In vitro ja *in vivo* -tutkimukset osoittavat, että raltegraviiri eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla UGT1A1:n välityksellä glukuronidaatioreitin kautta.

Raltegraviiriin farmakokinetiikassa havaittiin huomattavia yksilöiden välisiä ja yksilökohtaisia vaihteluja.

Raltegraviiriin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Yhteisvaikutustutkimuksissa, joissa raltegraviiria annettiin 400 mg kahdesti vuorokaudessa, raltegraviirilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta etraviriinin, maravirokin, tenofoviiridisoproksiilifumaraatin, hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden, metadonin, midatsolaamin eikä bosepreviirin farmakokinetiikkaan. Näiden löydösten voidaan katsoa koskevan myös raltegraviiriannostusta 1200 mg kerran vuorokaudessa, eikä annostuksen muuttaminen ole tarpeen näitä lääkeaineita käytettäessä.

Joissakin tutkimuksissa raltegraviiriin antaminen 400 mg:n tabletteina kahdesti vuorokaudessa samanaikaisesti darunaviiriin kanssa sai aikaan lievän mutta kliinisesti merkityksettömän vähenemisen darunaviiriin pitoisuuksissa plasmassa. Raltegraviiriin vaikutus, kun sitä annettiin 400 mg kahdesti vuorokaudessa, viittaa siihen, ettei raltegraviiri 1200 mg kerran vuorokaudessa todennäköisesti vaikuta darunaviiriin pitoisuuksiin kliinisesti merkittävästi.

Muiden lääkeaineiden vaikutus raltegraviiriin farmakokinetiikkaan

Lääkeaineita metaboloivien entsyymien induktorit

UGT1A1:n voimakkaiden induktoreiden, kuten rifampisiinin, vaikutusta 1200 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa annettavaan raltegraviiriin ei tiedetä, mutta niiden samanaikainen käyttö pienentää todennäköisesti raltegraviiriin jäännöspitoisuuksia, koska jäännöspitoisuuksien on havaittu pienenevän, kun raltegraviiria on annettu 400 mg:n annoksina kahdesti vuorokaudessa. Siksi yhteiskäyttöä ei suositella, kun raltegraviiria annetaan 1200 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa. Lääkeaineita metaboloivien entsyymien muiden voimakkaiden induktoreiden, kuten fenytoiinin ja fenobarbitaalin, vaikutusta UGT1A1:een ei tunneta. Siksi yhteiskäyttöä ei suositella, kun raltegraviiria annetaan 1200 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa. Lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksissa efavirensilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta 1200 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa annetun raltegraviiriin farmakokinetiikkaan. Siksi muita, heikompiä induktoreita (esim. efavirensiä, nevirapiinia, etraviriinia, rifabutiinia, glukokortikoideja, mäkikuismaa, pioglitatonia) voidaan käyttää suositellun raltegraviiriannostuksen kanssa.

UGT1A1:n estäjät

Atatsanaviiri suurensi merkittävästi raltegraviiriin pitoisuutta plasmassa, kun sitä annettiin samanaikaisesti 1200 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa annetun raltegraviiriin kanssa. Siksi yhteiskäyttöä atatsanaviiriin kanssa ei suositella, kun raltegraviiria annetaan 1200 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa.

Antasidit

Alumiinia/magnesiumia ja kalsiumkarbonaattia sisältävien antasidien samanaikainen käyttö 1200 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa annettavan raltegraviiriin kanssa pienentää todennäköisesti raltegraviiriin jäännöspitoisuuksia plasmassa kliinisesti merkittävässä määrin. Näiden havaintojen perusteella alumiinia/magnesiumia ja kalsiumkarbonaattia sisältävien antasidien yhteiskäyttöä 1200 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa annettavan raltegraviiriin kanssa ei suositella.

Mahan happamuutta vähentävät lääkkeet

Populaatiofarmakokineettinen analyysi ONCEMRK-tutkimuksesta (tutkimus 292) osoitti, ettei protonipumpun estäjien tai H2-salpaajien samanaikainen käyttö 1200 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa annettavan raltegraviirin kanssa muuttanut raltegraviirin farmakokinetiikkaa tilastollisesti merkitsevästi. Tehoa ja turvallisuutta mittaavat tulokset olivat samanlaiset näiden mahan happamuutta muuttavien lääkkeiden käytön aikana ja ilman niitä. Näiden tietojen perusteella protonipumpun estäjiä ja H2-salpaajia voidaan käyttää samanaikaisesti 1200 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa annettavan raltegraviirin kanssa.

Muita huomioitavia asioita

Raltegraviirin annostuksella 1200 mg (2 x 600 mg) kerran vuorokaudessa ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia ritonaviiriin, tipranaviiriin/ritonaviiriin, bosepreviiriin eikä etraviriiniin kanssa. Ritonaviiriin, bosepreviiriin tai etraviriiniin aiheuttamat muutokset raltegraviirialtistuksessa olivat pieniä, kun raltegraviiria annettiin 400 mg kahdesti vuorokaudessa, mutta tipranaviiriin/ritonaviiriin vaikutus oli suurempi (GMR C_{trough} = 0,45, GMR AUC = 0,76). Yhteiskäyttöä tipranaviiriin/ritonaviiriin kanssa ei suositella, kun raltegraviiria annetaan 1200 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa.

Aikaisemmat tutkimukset, joissa raltegraviiria annettiin 400 mg kahdesti vuorokaudessa, osoittivat, että tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhdistelmävalmisteen komponentti) suurensi raltegraviirialtistusta. Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhdistelmän todettiin suurentavan 1200 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa annetun raltegraviirin hyötyosuutta 12 %, mutta sen vaikutus ei ole kliinisesti merkityksellinen. Siksi emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhteiskäyttö 1200 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa annettavan raltegraviirin kanssa on sallittua.

Kaikissa yhteisvaikutustutkimuksissa on ollut mukana vain aikuisia.

Raltegraviirin annostuksella 400 mg kahdesti vuorokaudessa on tehty laajoja yhteisvaikutustutkimuksia ja annostuksella 1200 mg kerran vuorokaudessa on tehty vain vähän yhteisvaikutustutkimuksia.

Taulukossa 1 ovat yhteisvaikutustutkimusten kaikki käytettävissä olevat tulokset sekä yhteiskäyttöä koskevat suositukset.

Taulukko 1

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia koskevat tiedot

Lääkkeet käyttöaiheen mukaan	Yhteisvaikutus (mekanismi, jos tunnettu)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
RETROVIRUSLÄÄKKEET		
<i>Proteaasin estäjät (PI)</i>		
atatsanaviiri/ritonaviiri (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviiriin AUC ↑ 41 % raltegraviiriin C_{12h} ↑ 77 % raltegraviiriin C_{max} ↑ 24 % (UGT1A1:n esto)	Raltegraviiriin annosta (400 mg kahdesti vuorokaudessa) ei tarvitse muuttaa.
atatsanaviiri (raltegraviiri 1200 mg kerta-annoksena)	raltegraviiriin AUC ↑ 67 % raltegraviiriin C_{24h} ↑ 26 % raltegraviiriin C_{max} ↑ 16 % (UGT1A1:n esto)	Yhteiskäyttöä raltegraviiriin (1200 mg kerran vuorokaudessa) kanssa ei suositella.
tipranaviiri/ritonaviiri (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviiriin AUC ↓ 24 % raltegraviiriin C_{12h} ↓ 55 % raltegraviiriin C_{max} ↓ 18 % (UGT1A1:n induktio)	Raltegraviiriin annosta (400 mg kahdesti vuorokaudessa) ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet käyttöaiheen mukaan	Yhteisvaikutus (mekanismi, jos tunnettu)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
	Annostuksella 400 mg kahdesti vuorokaudessa saatujen tutkimustulosten perusteella	Yhteiskäyttöä raltegraviirin (1200 mg kerran vuorokaudessa) kanssa ei suositella.
<i>Ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-valmisteet)</i>		
efavirentsi (raltegraviiri 400 mg kerta-annoksena)	raltegraviirin AUC ↓ 36 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 21 % raltegraviirin C _{max} ↓ 36 % (UGT1A1:n induktio)	Raltegraviirin annosta (400 mg kahdesti vuorokaudessa ja 1200 mg kerran vuorokaudessa) ei tarvitse muuttaa.
efavirentsi (raltegraviiri 1200 mg kerta-annoksena)	raltegraviirin AUC ↓ 14 % raltegraviirin C _{24 h} ↓ 6 % raltegraviirin C _{max} ↓ 9 % (UGT1A1:n induktio)	
etraviriini (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↓ 10 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 34 % raltegraviirin C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1:n induktio) etraviriinin AUC ↑ 10 % etraviriinin C _{12 h} ↑ 17 % etraviriinin C _{max} ↑ 4 %	Raltegraviirin (400 mg kahdesti vuorokaudessa ja 1200 mg kerran vuorokaudessa) tai etraviriinin annosta ei tarvitse muuttaa.
<i>Nukleosidi- ja nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät</i>		
tenofoviirisoproksiilifumaraatti (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↑ 49 % raltegraviirin C _{12 h} ↑ 3 % raltegraviirin C _{max} ↑ 64 % (yhteisvaikutuksen mekanismi tuntematon) tenofoviirin AUC ↓ 10 % tenofoviirin C _{24 h} ↓ 13 % tenofoviirin C _{max} ↓ 23 %	Raltegraviirin (400 mg kahdesti vuorokaudessa ja 1200 mg kerran vuorokaudessa) tai tenofoviirisoproksiilifumaraatin annosta ei tarvitse muuttaa.
emtrisitabiini ja tenofoviirisoproksiilifumaraatti (raltegraviiri 1200 mg (2 x 600 mg) kerran vuorokaudessa)	Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että emtrisitabiinin / tenofoviirisoproksiilifumaraatin vaikutus raltegraviirin farmakokinetiikkaan oli vähäinen (suhteellinen hyötyosuus suureni 12 %) eikä se ollut tilastollisesti eikä kliinisesti merkitsevä. (yhteisvaikutuksen mekanismi tuntematon)	

Lääkkeet käyttöaiheen mukaan	Yhteisvaikutus (mekanismi, jos tunnettu)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
<i>CCR5:n estäjät</i>		
maraviroki (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↓ 37 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 28 % raltegraviirin C _{max} ↓ 33 % (yhteisvaikutuksen mekanismi tuntematon) maravirokin AUC ↓ 14 % maravirokin C _{12 h} ↓ 10 % maravirokin C _{max} ↓ 21 %	Raltegraviirin (400 mg kahdesti vuorokaudessa ja 1200 mg kerran vuorokaudessa) tai maravirokin annosta ei tarvitse muuttaa.
HEPATIITTI C -VIRUSLÄÄKKEET		
<i>NS3/4A proteaasin estäjät (PI)</i>		
bosepreviiri (raltegraviiri 400 mg kerta- annoksena)	raltegraviirin AUC ↑ 4 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 25 % raltegraviirin C _{max} ↑ 11 % (yhteisvaikutuksen mekanismi tuntematon)	Raltegraviirin (400 mg kahdesti vuorokaudessa ja 1200 mg kerran vuorokaudessa) tai bosepreviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
MIKROBILÄÄKKEET		
<i>Mykobakteerilääke</i>		
rifampisiini (raltegraviiri 400 mg kerta- annoksena)	raltegraviirin AUC ↓ 40 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 61 % raltegraviirin C _{max} ↓ 38 % (UGT1A1:n induktio)	Rifampisiini pienentää raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. Jos yhteiskäyttö rifampisiinin kanssa on välttämätöntä, voidaan harkita raltegraviiriannoksen (400 mg kahdesti vuorokaudessa) kaksinkertaistamista.
	Annostuksella 400 mg kahdesti vuorokaudessa saatujen tutkimustulosten perusteella	Yhteiskäyttöä raltegraviirin (1200 mg kerran vuorokaudessa) kanssa ei suositella.
UNILÄÄKKEET		
midatsolaami (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	midatsolaamin AUC ↓ 8 % midatsolaamin C _{max} ↑ 3 %	Raltegraviirin (400 mg kahdesti vuorokaudessa ja 1200 mg kerran vuorokaudessa) tai midatsolaamin annostusta ei tarvitse muuttaa. Nämä tulokset osoittavat, että raltegraviiri ei ole CYP3A4:n induktori eikä estäjä, eikä sen siis odoteta vaikuttavan niiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja.

Lääkkeet käyttöaiheen mukaan	Yhteisvaikutus (mekanismi, jos tunnettu)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
METALLIKATIONEJA SISÄLTÄVÄT ANTASIDIT		
alumiini- ja magnesiumhydroksidia sisältävät antasidit (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	<p>raltegraviirin AUC ↓ 49 % raltegraviirin C_{12 h} ↓ 63 % raltegraviirin C_{max} ↓ 44 %</p> <p><u>2 tuntia ennen raltegraviiria</u> raltegraviirin AUC ↓ 51 % raltegraviirin C_{12 h} ↓ 56 % raltegraviirin C_{max} ↓ 51 %</p> <p><u>2 tuntia raltegraviirin jälkeen</u> raltegraviirin AUC ↓ 30 % raltegraviirin C_{12 h} ↓ 57 % raltegraviirin C_{max} ↓ 24 %</p> <p><u>6 tuntia ennen raltegraviiria</u> raltegraviirin AUC ↓ 13 % raltegraviirin C_{12 h} ↓ 50 % raltegraviirin C_{max} ↓ 10 %</p> <p><u>6 tuntia raltegraviirin jälkeen</u> raltegraviirin AUC ↓ 11 % raltegraviirin C_{12 h} ↓ 49 % raltegraviirin C_{max} ↓ 10 %</p> <p>(metallikationien kelatointi)</p>	Alumiinia ja magnesiumia sisältävät antasidit pienentävät raltegraviirin pitoisuuksia plasmassa. Raltegraviirin (400 mg kahdesti vuorokaudessa ja 1200 mg kerran vuorokaudessa) ja alumiinia ja/tai magnesiumia sisältävien antasidien yhteiskäyttöä ei suositella.
alumiini- ja magnesiumhydroksidia sisältävät antasidit (raltegraviiri 1200 mg kerta-annoksena)	<p><u>12 tuntia raltegraviirin jälkeen</u> raltegraviirin AUC ↓ 14 % raltegraviirin C_{24 h} ↓ 58 % raltegraviirin C_{max} ↓ 14 %</p> <p>(metalli-ionien kelatointi)</p>	
kalsiumkarbonaattia sisältävät antasidit (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	<p>raltegraviirin AUC ↓ 55 % raltegraviirin C_{12 h} ↓ 32 % raltegraviirin C_{max} ↓ 52 %</p> <p>(metallikationien kelatointi)</p>	Raltegraviirin annosta (400 mg kahdesti vuorokaudessa) ei tarvitse muuttaa.
kalsiumkarbonaattia sisältävät antasidit (raltegraviiri 1200 mg kerta-annoksena)	<p>raltegraviirin AUC ↓ 72 % raltegraviirin C_{24 h} ↓ 48 % raltegraviirin C_{max} ↓ 74 %</p> <p><u>12 tuntia raltegraviirin jälkeen</u> raltegraviirin AUC ↓ 10 % raltegraviirin C_{24 h} ↓ 57 % raltegraviirin C_{max} ↓ 2 %</p> <p>(metalli-ionien kelatointi)</p>	Yhteiskäyttöä raltegraviirin (1200 mg kerran vuorokaudessa) kanssa ei suositella.

Lääkkeet käyttöaiheen mukaan	Yhteisvaikutus (mekanismi, jos tunnettu)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
H2-RESEPTORIN SALPAAJAT JA PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT		
omepratsoli (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↑ 37 % raltegraviirin C _{12h} ↑ 24 % raltegraviirin C _{max} ↑ 51 % (lisääntynyt liukoisuus)	Raltegraviirin annosta (400 mg kahdesti vuorokaudessa ja 1200 mg kerran vuorokaudessa) ei tarvitse muuttaa.
famotidiini (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↑ 44 % raltegraviirin C _{12h} ↑ 6 % raltegraviirin C _{max} ↑ 60 % (lisääntynyt liukoisuus)	
mahan happamuuteen vaikuttavat lääkkeet: protonipumpun estäjät (esim. omepratsoli), H ₂ -salpaaajat (esim. famotidiini, ranitidiini, simetidiini) (raltegraviiri 1200 mg)	Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että mahan happamuutta muuttavien lääkkeiden vaikutus raltegraviirin farmakokinetiikkaan oli vähäinen (suhteellinen hyötyosuus pieneni 8,8 %) eikä se ollut tilastollisesti eikä kliinisesti merkitsevä. (lääkkeen lisääntynyt liukoisuus)	
HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET		
etinyliestradioli norelgestromiini (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	etinyliestradiolin AUC ↓ 2 % etinyliestradiolin C _{max} ↑ 6 % norelgestromiinin AUC ↑ 14 % norelgestromiinin C _{max} ↑ 29 %	Raltegraviirin (400 mg kahdesti vuorokaudessa ja 1200 mg kerran vuorokaudessa) tai hormonaalisten (estrogeneeni- ja/tai progesteronipohjaisten) ehkäisyvalmisteiden annostusta ei tarvitse muuttaa.
OPIOIDIANALGEETIT		
metadoni (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	metadonin AUC ↔ metadonin C _{max} ↔	Raltegraviirin (400 mg kahdesti vuorokaudessa ja 1200 mg kerran vuorokaudessa) tai metadonin annosta ei tarvitse muuttaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja raltegraviiriannostuksen 1200 mg kerran vuorokaudessa käytöstä raskaana oleville naisille. Kohtalaisen laajat tiedot (tiedot 300–1000 altistuksesta raskauden ensimmäisellä kolmanneksella) raltegraviirin käytöstä 400 mg:n annoksina kahdesti vuorokaudessa raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Raltegraviirin käyttöä 1200 mg:n annoksina ei suositella raskauden aikana.

Retroviruslääkkeiden raskaudenaikaisen käytön rekisteri

Raskauden aikana raltegraviiria vahingossa saaneiden äitien ja lasten voinnin seuraamista varten on perustettu retroviruslääkkeiden raskaudenaikaisen käytön rekisteri (Anti-retroviral Pregnancy Registry). Lääkäreitä kehoitetaan ilmoittamaan potilaat tähän rekisteriin.

Yleensä harkittaessa retroviruslääkkeiden käyttöä raskaana olevien naisten HIV-infektion hoitoon ja sen myötä syntyvän lapsen HIV-tartuntariskin pienentämiseen on otettava huomioon sekä eläinkokeiden tulokset että raskaudenaikaisesta käytöstä saadut kliiniset kokemukset, kun arvioidaan hoidon turvallisuutta sikiölle.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö raltegraviiri/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet raltegraviirin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Raltegraviiria ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana. Yleensä suositellaan, ettei HIV-infektion saaneiden äitien pitäisi imettää lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu uros- eikä naarasrotilla, kun annostus oli enintään 600 mg/kg/vrk, jonka aikaansaama altistus oli kolme kertaa suurempi kuin ihmisen altistus suositeltua hoitoannosta käytettäessä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Raltegraviiria sisältävien hoito-ohjelmien aikana joillakin potilailla on esiintynyt heitehuimausta. Heitehuimaus voi vaikuttaa joidenkin potilaiden ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa annettiin 400 mg raltegraviiria kahdesti vuorokaudessa yhdessä kiinteän tai optimoidun peruslääkehoidon kanssa aikaisemmin hoitamattomille aikuisille (n=547) ja aikaisemmin hoitoa saaneille aikuisille (n=462) 96 viikon ajan. Lisäksi 531 aikaisemmin hoitamattomaa aikuista sai raltegraviiria 1200 mg kerran vuorokaudessa yhdessä emtrisitabiinin ja tenofoviirisoproksiilifumaraatin kanssa 96 viikon ajan. Katso kohta 5.1.

Hoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky, pahoinvointi ja vatsakipu. Yleisimmin raportoidut vakavat haittavaikutukset olivat immuunireaktivaatio-oireyhtymä ja ihottuma. Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksista johtuneita raltegraviirihoiton keskeyttämiä oli korkeintaan 5 %.

Rabdomyolyyysiä raportoitiin vakavana haittavaikutuksena melko harvoin lääkkeen markkinoille tulon jälkeen käytettäessä raltegraviiriannostusta 400 mg kahdesti vuorokaudessa.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa luetellaan elinjärjestelmän mukaan haittavaikutukset, jotka tutkijoiden arvion mukaan johtuivat raltegraviirihoitosta (kun sitä annettiin yksinään tai yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa), sekä markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset. Yleisyysluokat ovat yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset Raltegraviiri (yksinään tai yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa)
Infektiot	melko harvinainen	sukuelinherpes, karvatupentulehdus, gastroenteriitti, yskänrokko, herpesvirusinfektio, vyöruusu, influenssa, imusolmukepaise, ontelosyylä, nasofaryngiitti, ylähengitysteiden infektio
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	melko harvinainen	ihon papillooma
Veri ja imukudos	melko harvinainen	anemia, raudanpuuteanemia, imusolmukekipu, imusolmukkeiden suurentuminen, neutropenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	melko harvinainen	immuunireaktivaatio-oireyhtymä, lääkeyliherkkyys, yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	yleinen melko harvinainen	heikentynyt ruokahalu kuihtuminen, diabetes mellitus, dyslipidemia, hyperkolesterolemia, hyperglykemia, hyperlipidemia, hallitsematon ylensyöminen, lisääntynyt ruokahalu, runsas juominen, kehon rasvakudoksen häiriö
Psyykkiset häiriöt	yleinen melko harvinainen	poikkeavat unet, unettomuus, painajaisunet, poikkeava käyttäytyminen, masennus psykkinen häiriö, itsemurhayritys, ahdistuneisuus, sekavuustila, masentunut mieliala, vakava masennus, katkonainen yöuni, mielialan muutos, paniikkikohtaus, unihäiriöt, itsetuhoajatukset, itsetuhoainen käyttäytyminen (erityisesti potilailla, joilla on aiemmin ollut psyykkisiä sairauksia)
Hermosto	yleinen melko harvinainen	heitshuimaus, päänsärky, psykomotorinen hyperaktiivisuus muistinmenetyt, rannekanavaoireyhtymä, kognitiivinen häiriö, tarkkaavaisuuden häiriö, asentohuimaus, makuhäiriö, liikaunisuus, heikentynyt tuntoaisti, horrostila, muistin heikkeneminen, migreeni, perifeerinen neuropatia, tuntoharhat, uneliaisuus, jännityspäänsärky, vapina, huono unen laatu
Silmät	melko harvinainen	näön heikkeneminen
Kuulo ja tasapainoelin	yleinen melko harvinainen	kiertohuimaus korvien soiminen
Sydän	melko harvinainen	sydämentykytys, sinusbradykardia, kammiolisälyönnit
Verisuonisto	melko harvinainen	kuumat aallot, hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	melko harvinainen	dysfonia, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset Raltegraviiri (yksinään tai yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa)
Ruoansulatuselimistö	yleinen melko harvinainen	vatsan pingotus, vatsakipu, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi, oksentelu, ruoansulatusvaivat gastriitti, vatsavaivat, ylävatsakipu, vatsan aristus, peräsuolen ja peräaukon vaivat, ummetus, suun kuivuminen, ylävatsavaivat, erosiivinen duodeniitti, röyhtäily, ruokatorven refluksitauti, ientulehdus, kielitulehdus, nielemiskipu, akuutti haimatulehdus, maha- tai pohjukaissuolihaava, peräsuolen verenvuoto
Maksa ja sappi	melko harvinainen	maksatulehdus, rasvamaksa, alkoholihepatiitti, maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudus	yleinen melko harvinainen	ihottuma akne, hiustenlähtö, aknetyyppinen ihottuma, kuiva iho, punoitus, kasvojen kuihtuminen, runsas hikoilu, lipoatrofia, hankittu lipodystrofia, lipohypertrofia, yöhikoilu, prurigo, kutina, yleistynyt kutina, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma, iholeesio, nokkosihottuma, kseroderma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, lääkeaineihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemisiä oireita (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos	melko harvinainen	nivelkipu, nivelulehdus, selkäkipu, kylkikipu, luu- ja lihaskipu, lihassärky, niskakipu, osteopenia, raajakipu, jännetulehdus, rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatiet	melko harvinainen	munuaisten vajaatoiminta, munuaistulehdus, munuaiskivet, yöllinen virtsaamistarve, munuaiskysta, heikentynyt munuaisten toiminta, tubulointerstitiaalinen nefriitti
Sukupuolielimet ja rinnat	melko harvinainen	erektiohäiriö, gynekomastia, vaihdevuosisoireet
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	yleinen melko harvinainen	voimattomuus, uupumus, kuume rintakehän vaivat, vilunväristykset, kasvojen turvotus, rasvakudoksen lisääntyminen, hermostuneisuuden tunne, yleinen huonovointisuus, leuanalainen kyhmy, perifeerinen edeema, kipu
Tutkimukset	yleinen	alaniiniaminotransferaasiarvo kohonnut, epätyypillisiä lymfosyyttejä, aspartaattiaminotransferaasiarvo kohonnut, veren triglyseridiarvot kohonneet, lipaasiarvo kohonnut, kohonnut haimaperäisen amylaasin pitoisuus veressä

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset Raltegraviiri (yksinään tai yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa)
	melko harvinainen	absoluuttinen neutrofiilimäärä pienentynyt, alkalisen fosfataasin pitoisuus suurentunut, veren albumiinipitoisuus pienentynyt, veren amylaasiarvo kohonnut, veren bilirubiiniarvo kohonnut, veren kolesteroliarvo kohonnut, veren kreatiniiniarvo kohonnut, veren glukoosipitoisuus suurentunut, veren ureatyyppiä kohonnut, kreatiinikinaasiarvo kohonnut, verenglukoosin paastoarvo kohonnut, glukoosia virtsassa, HDL-pitoisuus suurentunut, INR-arvo kohonnut, LDL-pitoisuus suurentunut, trombosyyttimäärä pienentynyt, punasoluja virtsassa, vyötärön ympärys suurentunut, painonnousu, valkosolun määrä pienentynyt
Vammat ja myrkytykset	melko harvinainen	tahaton yliannos

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Tutkimuksissa, joissa raltegraviiria annettiin 400 mg kahdesti vuorokaudessa, syöpäsairauksia raportoitiin aikaisemmin hoidetuilla ja hoitamattomilla potilailla, joille aloitettiin raltegraviirihoito yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa. Spesifiset syövät olivat tyyppiltään ja yleisyydeltään vaikeaa immuunivajausta sairastavassa väestössä odotettavissa olevia syöpäsairauksia. Näissä tutkimuksissa syövän kehittymisen riski oli samanlainen raltegraviiriryhmissä ja vertailuvalmisteita saaneissa ryhmissä.

Raltegraviirihoitoa saaneilla potilailla esiintyi asteen 2–4 kreatiinikinaasiarvon muutoksia. Myopatiaa ja rabdomyolyyysiä on raportoitu. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aikaisemmin ollut myopatiaa tai rabdomyolyyysiä tai joilla on altistavia tekijöitä, kuten muu lääkitys, joka on liitetty näihin tiloihin (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on raportoitu, erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnustettuja riskitekijöitä, pitkälle edennyt HIV-tauti tai pitkään jatkunut retroviruslääkkeiden yhdistelmähoito (CART). Tilan yleisyyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi retroviruslääkkeiden yhdistelmähoito (CART) aloitus laukaista tulehdusreaktion oireettomia tai residuaalisia opportunistisia infektioita vastaan. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluva ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Seuraavista kliinisistä haittavaikutuksista havaittiin jokaisesta vähintään yksi vakava tapaus: sukuelinherpes, anemia, elpyvän immunitetin oireyhtymä, masennus, mielenterveyshäiriö, itsemurhayritys, gastriitti, hepatiitti, munuaisten vajaatoiminta, tahaton yliannostus.

Aikaisemmin hoitoa saaneilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ihottuma (kausaliteetista riippumatta) oli yleisempää raltegraviiria ja darunaviiria sisältävien hoito-ohjelmien yhteydessä kuin annettaessa raltegraviiria ilman darunaviiria tai darunaviiria ilman raltegraviiria. Ihottumaa, jonka tutkija arvioi lääkkeestä johtuvaksi, esiintyi saman verran kaikissa ryhmissä. Altistuksen mukaan korjattu ihottuman esiintyvyys (kaikki kausaliteetit) oli näissä ryhmissä 10,9; 4,2 ja 3,8 tapausta 100 potilasvuotta kohti ja lääkkeestä johtuneen ihottuman esiintyvyys 2,4; 1,1 ja 2,3 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Kliinisissä tutkimuksissa havaitut ihottumat olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia eivätkä vaatineet hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on samanaikainen hepatiitti B- ja/tai C -virusinfektio

Kliinisissä tutkimuksissa raltegraviirilla ja muilla HIV-1 lääkkeillä samanaikaisesti hoidetuista potilaista oli 79 potilasta, joilla oli samanaikainen hepatiitti B, 84 potilasta, joilla oli samanaikainen hepatiitti C ja 8 potilasta, joilla oli samanaikainen hepatiitti B ja C. Raltegraviirin yleinen turvallisuusprofiili oli samanlainen potilailla, joilla oli myös hepatiitti B- ja/tai C -virusinfektio, kuin potilailla, joilla ei ollut hepatiitti B- ja/tai C -virusinfektiota, joskin poikkeavat ASAT- ja ALAT-arvot olivat hieman yleisempiä niiden potilaiden alaryhmässä, joilla oli samanaikainen hepatiitti B- ja/tai C -virusinfektio.

Viikolla 96 aikaisemmin hoitoa saaneilla potilailla vähintään 2. asteen muutoksia laboratorioarvoissa eli ASAT-, ALAT- tai kokonaisbilirubiiniarvojen muutosten vaikeutumista lähtöarvoon verrattuna esiintyi 29 prosentilla, 34 prosentilla ja 13 prosentilla niistä raltegraviiria saaneista potilaista, joilla oli samanaikainen hepatiitti-infektio. Muilla raltegraviiria saaneilla potilailla vastaavat luvut olivat 11, 10 ja 9 %. Viikolla 240 aikaisemmin hoitamattomilla potilailla vähintään 2. asteen muutoksia laboratorioarvoissa eli ASAT-, ALAT- tai kokonaisbilirubiiniarvojen muutosten vaikeutumista lähtöarvoon verrattuna esiintyi 22 prosentilla, 44 prosentilla ja 17 prosentilla niistä raltegraviiria saaneista potilaista, joilla oli samanaikainen hepatiitti-infektio. Muilla raltegraviiria saaneilla potilailla vastaavat luvut olivat 13, 13 ja 5 %.

Pediatriset potilaat

ISENTRESS 600 mg tablettia ei ole tutkittu lapsipotilaiden hoidossa (ks. kohta 4.2).

2–18-vuotiaat lapset ja nuoret

IMPAACT P1066 -tutkimuksessa 126:lle aikaisemmin retroviruslääkkeitä saaneelle HIV-1-infektoituneelle 2–18-vuotiaalle lapselle ja nuorelle annettiin raltegraviiria kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Näistä 126 potilaasta 96 sai suositeltua raltegraviiriannosta kahdesti vuorokaudessa.

Viikolla 48 lääkityksestä johtuneiden haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste olivat näillä 96 lapsella ja nuorella verrattavissa aikuispotilailla todettuihin haittavaikutuksiin.

Yhdellä potilaalla todettiin lääkityksestä johtuneina kliinisinä haittavaikutuksina 3. asteen psykomotorista hyperaktiivisuutta, poikkeavaa käyttäytymistä ja unettomuutta, ja yhdelle potilaalle ilmaantui lääkityksestä johtuva 2. asteen vakava allerginen ihottuma.

Yhdellä potilaalla todettiin lääkityksestä johtuneita laboratorioarvojen muutoksia, 4. asteen ASAT- ja 3. asteen ALAT-muutos, jotka luokiteltiin vakaviksi.

4 viikon – alle 2 vuoden ikäiset imeväiset ja leikki-ikäiset lapset

IMPAACT P1066 -tutkimuksessa myös 26:lle HIV-1-infektoituneelle vähintään 4 viikon mutta alle 2 vuoden ikäiselle imeväiselle ja leikki-ikäiselle lapselle annettiin raltegraviiria kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Viikolla 48 lääkityksestä johtuneiden haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste olivat näillä 26 imeväisellä ja leikki-ikäisellä lapsella verrattavissa aikuispotilailla todettuihin haittavaikutuksiin.

Yhdellä potilaalla todettiin lääkityksestä johtuva 3. asteen vakava allerginen ihottuma, joka johti hoidon lopettamiseen.

HIV-1-virukselle altistuneet vastasyntyneet

IMPAACT P1110 -tutkimukseen (ks. kohta 5.2) osallistuneet imeväiset olivat syntyneet vähintään raskausviikolla 37 ja painoivat vähintään 2 kg. Kuusitoista vastasyntyntä sai kaksi annosta ISENTRESS-valmistetta kahden ensimmäisen elinviikon aikana, ja 26 vastasyntyntä sai kuuden

viikon ajan päivittäisen annoksen. Kaikkia tutkittavia seurattiin 24 viikon ajan. Lääkkeeseen liittyviä kliinisiä haittavaikutuksia ei esiintynyt ja lääkkeeseen liittyviä haitallisia laboratorioarvojen muutoksia esiintyi kolme (yksi ohimenevä 4. asteen neutropenia potilaalla, joka sai tsidovudiinia ehkäisemään viruksen tarttumista äidistä lapseen, ja kaksi bilirubiinin kohoamista (yksi 1. asteen ja yksi 2. asteen), jotka arvioitiin ei-vakaviksi eivätkä vaatineet erityistä hoitoa).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Spesifistä tietoa raltegraviirin yliannoksen hoidosta ei ole.

Yliannostustapauksissa on suositeltavaa käynnistää tavanomaiset tukitoimenpiteet, esim. poistaa imeytymätön aine ruoansulatuskanavasta, käynnistää kliininen valvonta (myös sydänsähkökäyrä otettava) ja aloittaa tarvittaessa tukihoido. On otettava huomioon, että raltegraviiri toimitetaan kliiniseen käyttöön kaliumsuolana. Ei tiedetä, missä määrin raltegraviiri voidaan poistaa dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, Muut viruslääkkeet, ATC-koodi: J05AJ01.

Vaikutusmekanismi

Raltegraviiri on HIV-integraasientsyymien estäjä, joka tehoaa ihmisen immuunikatovirukseen (HIV-1) estämällä integraasin avulla tapahtuvan viruksen DNA-jakson liittymisen isäntäsolun DNA:han (strand transfer). Raltegraviiri estää integraasin katalyysitoimintaa. Integraasi on viruksen replikaatiossa tarvittava HI-viruksen koodaama entsyymi. Kun integraasin toiminta estetään, HIV-genomin kovalenttinen sitoutuminen eli integraatio isäntäsolun genomiin estyy. Elleivät HIV-genomit onnistu integroitumaan, ne eivät pysty ohjaamaan uusien infektiokykyisten viruspartikkelien tuotantoa. Integraation estäminen estää siis virusinfektion leviämistä.

Virusten lisääntymistä estävä teho *in vitro*

Raltegraviiri esti 31 ± 20 nM:n pitoisuuksina HIV-1-viruksen replikaation 95-prosenttisesti (IC₉₅) (verrattuna lääkitsemättömään viruksella infektioituun viljelmään) ihmisen T-lymfosyyttien viljelmissä, jotka oli infektioitu solulinjaan adaptoidulla HIV-1-viruksen H9IIIB-variantilla. Lisäksi raltegraviiri esti viruksen replikaation mitogeneilla aktivoitujen ihmisen perifeerisen veren mononukleaaristen solujen viljelmissä, jotka oli infektioitu HIV-1:n erilaisilla primaarisilla kliinisillä isolaateilla, joihin kuului myös viiden muun alatyypin kuin B-alatyypin isolaatteja ja käänteiskopioijaentsyymien estäjille ja proteaasinestäjille resistenttejä isolaatteja. Yhden syklin infektioanalyysissä (single-cycle infection assay) raltegraviiri esti infektion 23 HIV-isolaatilla, jotka

edustivat viittä muuta alatyyppeä kuin B-alatyyppeä ja viittä kiertävää rekombinanttia muotoa, ja IC₅₀-arvot olivat 5–12 nM.

Resistenssi

Uuseimmat virukset, jotka eristettiin potilailta sen jälkeen kun raltegraviirihoito oli osoittautunut tehottomaksi, olivat huomattavan resistenttejä raltegraviirille, mikä johtui kahden tai useamman mutaation ilmaantumisesta integraasissa. Uuseimmissa oli tunnusomainen mutaatio aminohapossa 155 (N155:n vaihtuminen H:ksi), aminohapossa 148 (Q148:n vaihtuminen H:ksi, K:ksi tai R:ksi) tai aminohapossa 143 (Y143:n vaihtuminen H:ksi, C:ksi tai R:ksi) sekä lisäksi yksi tai useampia integraasimutaatioita (esim. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Tunnusomaiset mutaatiot heikentävät viruksen herkkyyttä raltegraviirille, ja lisämutaatioiden ilmaantuminen heikentää herkkyyttä raltegraviirille edelleen. Pieni virusmäärä lähtötilanteessa ja muiden vaikuttavien retroviruslääkkeiden käyttö pienensivät resistenssin kehittymisen todennäköisyyttä. Raltegraviiriresistenssiin liittyvät mutaatiot aiheuttavat yleensä resistenssiä myös integraasientsyymin estäjää elvitegraviiria vastaan. Mutaatiot aminohapossa 143 aiheuttavat voimakkaampaa resistenssiä raltegraviiria kuin elvitegraviiria vastaan, ja E92Q-mutaatioon liittyy voimakkaampi resistenssi elvitegraviiria kuin raltegraviiria vastaan. Virukset, joissa on mutaatio aminohapossa 148 ja lisäksi yksi tai useampia muita raltegraviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita, voivat olla kliinisesti merkittävässä määrin resistenttejä myös dolutegraviirille.

Kliiniset kokemukset

Näyttö raltegraviirin tehosta perustui 96 viikon tuloksista tehtyihin analyysiin kahdesta satunnaistetusta kaksoissokkoutetusta lumevertailututkimuksesta (BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2, tutkimukset 018 ja 019), joissa oli mukana aikaisemmin retroviruslääkkeitä saaneita HIV-1-infektoituneita aikuispotilaita, 240 viikon tulosten analyysiin vaikuttavalla vertailuaineella tehdystä satunnaistetusta kaksoissokkoutetutkimuksesta (STARTMRK, tutkimus 021), jossa oli mukana HIV-1-infektoituneita aikuispotilaita, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet retroviruslääkkeitä, ja 96 viikon tulosten analyysiin vaikuttavalla vertailuaineella tehdystä satunnaistetusta kaksoissokkoutetutkimuksesta (ONCEMRK, tutkimus 292), jossa oli mukana HIV-1-infektoituneita aikuispotilaita, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet retroviruslääkkeitä.

Teho

Aikaisemmin hoitoa (400 mg kahdesti vuorokaudessa) saaneet aikuiset potilaat
BENCHMRK 1- ja BENCHMRK 2 -tutkimuksissa (satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja lumevertailu- ja monikeskustutkimuksia) arvioitiin optimoituun peruslääkehoitoon yhdistetyn raltegraviirin (400 mg kahdesti vuorokaudessa) turvallisuutta ja antiretroviraalista tehoa lumevalmisteeseen verrattuna, kun sitä annettiin vähintään 16-vuotiaille HIV-potilaille, joilla oli todettu resistenssi vähintään yhdelle lääkkeelle kustakin kolmesta retroviruslääkkeiden ryhmästä (NRTI, NNRTI, PI). Tutkija valitsi optimoidun peruslääkehoidon ennen satunnaistamista potilaan aikaisemman hoitohistorian sekä lähtötilanteessa genotyyppi- ja fenotyyppimenetelmällä tehtyjen viruksen resistenssimääritysten perusteella.

Potilaiden demografiset (sukupuoli, ikä ja etninen tausta) ja muut ominaisuudet olivat vertailukelpoiset lähtötilanteessa raltegraviirihoitoa (400 mg kahdesti vuorokaudessa) ja lumevalmistetta saaneissa ryhmissä. Potilaat olivat saaneet aikaisemmin keskimäärin 12 retroviruslääkettä (mediaani) keskimäärin 10 vuoden ajan (mediaani). Optimoidussa peruslääkehoidossa käytettiin keskimäärin (mediaani) neljää retroviruslääkettä.

Viikon 48 ja viikon 96 analyysien tulokset

Taulukossa 2 esitetään (viikon 48 ja viikon 96) yhdistetyt tulokset BENCHMRK 1- ja BENCHMRK 2 -tutkimuksista, joissa annettiin raltegraviiria suositeltuna annoksena 400 mg kahdesti vuorokaudessa potilaille.

Taulukko 2
Tehoa kuvaavat tulokset viikoilla 48 ja 96

BENCHMRK 1 ja 2 yhdistettyinä	Viikko 48		Viikko 96	
	Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa + OBT (N = 462)	Lume + OBT (N = 237)	Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa + OBT (N = 462)	Lume + OBT (N = 237)
HIV-RNA-määrä < 400 kopiota/ml, % potilaista (95 %-n luottamusväli)				
Kaikki potilaat [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Lähtötilanne [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopiota/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopiota/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-solumäärä ≤ 50 solua/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 ja ≤ 200 solua/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 solua/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Herkkyysluku (GSS) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 ja suurempi	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, % potilaista (95 %-n luottamusväli)				
Kaikki potilaat [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Lähtötilanne [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopiota/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopiota/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-solumäärä ≤ 50 solua/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 ja ≤ 200 solua/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 solua/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Herkkyysluku (GSS) [§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 ja suurempi	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
CD4-solumäärän muutos, keskiarvo (95 %-n luottamusväli), solua/mm³				
Kaikki potilaat [‡]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Lähtötilanne [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopiota/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopiota/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-solumäärä ≤ 50 solua/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 ja ≤ 200 solua/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 solua/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Herkkyysluku (GSS) [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 ja suurempi	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

BENCHMRK 1 ja 2 yhdistettyinä	Viikko 48		Viikko 96	
	Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa + OBT (N = 462)	Lume + OBT (N = 237)	Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa + OBT (N = 462)	Lume + OBT (N = 237)

† Ennenaikaisesti keskeyttäneitä potilaita käsitellään keskeyttämisestä lähtien hoitotehon puuttumistapauksina ('failure'). Hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus (%) ja siihen liittyvä 95 prosentin luottamusväli esitetään.

‡ Ennustetekijöiden mukaan tehdyssä analyysissä niiden tapausten tiedot, joissa hoito osoittautui virologisesti tehottomaksi, siirrettiin eteenpäin prosenttiosuuksiin < 400 ja 50 kopiota/ml. CD4-muutosten keskiarvon osalta käytettiin lähtöarvon siirtoa eteenpäin, jos hoito osoittautui virologisesti tehottomaksi.

§ Genotyyppitykseen perustuva herkkyysluku (Genotypic Sensitivity Score, GSS) määritettiin niiden oraalisten retroviruslääkkeiden kokonaismääräksi optimoidussa peruslääkehoidossa, joille potilaan virusisolaatti todettiin herkäksi genotyyppimenetelmällä tehdyssä resistenssimäärityksessä. Jos enfuvirtidia annettiin optimoidussa peruslääkehoidossa potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet enfuvirtidia, se laskettiin optimoidun peruslääkehoidon yhdeksi vaikuttavaksi lääkkeeksi. Vastaavasti, jos darunaviiria annettiin optimoidussa peruslääkehoidossa potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet darunaviiria, se laskettiin optimoidun peruslääkehoidon yhdeksi vaikuttavaksi lääkkeeksi.

Virologisen vasteen (HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml) saavuttaneiden osuus raltegraviiria saaneista potilaista (kun keskeyttämiset luokiteltiin hoitotehon puuttumisiksi) oli 61,7 % viikolla 16, 62,1 % viikolla 48 ja 57,0 % viikolla 96. Joidenkin potilaiden virusmäärä lisääntyi uudelleen (rebound-ilmiö) viikon 16 ja viikon 96 välillä. Hoitotehon puuttumiseen vaikuttaneita tekijöitä olivat suuri virusmäärä lähtötilanteessa ja optimoitu peruslääkehoito, johon ei sisällynyt edes yhtä tehokasta vaikuttavaa ainetta.

Siirtyminen raltegraviiriin (400 mg kahdesti vuorokaudessa)

SWITCHMRK 1 & 2 -tutkimuksissa (tutkimukset 032 & 033) arvioitiin HIV-infektoituneita potilaita, jotka saivat estolääkityksenä (seulonnessa HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml; vakaa hoito-ohjelma > 3 kuukautta) lopinaviiria 200 mg (+) ritonaviiria 50 mg 2 tablettia kahdesti vuorokaudessa ja vähintään kahta nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää. Potilaat jaettiin satunnaistetusti 1:1 kahteen ryhmään, joista toinen jatkoi lopinaviiria (+) ritonaviiria 2 tablettia kahdesti vuorokaudessa (n = 174 ja n = 178) ja toisessa lopinaviiri (+) ritonaviiri korvattiin raltegraviirilla 400 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 174 ja n = 176). Potilaita, joiden aikaisempi hoito oli todettu virologisesti tehottomaksi, ei suljettu pois tutkimuksesta eikä aikaisempien retroviruslääkkeiden lukumäärälle asetettu rajoituksia.

Nämä tutkimukset lopetettiin viikolla 24 tehdyn primaarisen tehoa mittaavan analyysin jälkeen, koska ne eivät pystyneet osoittamaan raltegraviirin yhdenvertaisuutta (non-inferiority) lopinaviiriin (+) ritonaviiriin kanssa. Viikolla 24 HIV-RNA-määrä oli pysynyt tasolla < 50 kopiota/ml 84,4 prosentilla raltegraviiriryhmän potilaista ja 90,6 prosentilla lopinaviiria (+) ritonaviiria saaneen ryhmän potilaista molemmissa tutkimuksissa (keskeyttämiset luokiteltiin hoitotehon puuttumisiksi). Tarpeesta antaa raltegraviiria yhdessä kahden muun vaikuttavan lääkkeen kanssa, katso kohta 4.4.

Aikaisemmin hoitamattomat aikuiset potilaat (400 mg kahdesti vuorokaudessa)

STARTMRK-tutkimuksessa (vaikuttavalla vertailuaineella tehty satunnaistettu kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus) raltegraviiriin (400 mg kahdesti vuorokaudessa) turvallisuutta ja antiretroviraalista tehoa verrattiin efavirentsiin (600 mg nukkumaan mennessä). Molempia lääkkeitä annettiin yhdessä emtrisitabiiniin (+) tenofoviirisoproksiilifumaraatin kanssa aikaisemmin hoitamattomille HIV-infektoituneille potilaille, joiden HIV-RNA-määrä oli > 5000 kopiota/ml. Satunnaistaminen ositettiin HIV-RNA-seulontatuloksen (≤ 50 000 kopiota/ml ja > 50 000 kopiota/ml) ja hepatiitti B- tai C -statuksen (positiivinen tai negatiivinen) mukaan.

Potilaiden demografiset (sukupuoli, ikä ja etninen tausta) ja muut ominaisuudet lähtötilanteessa olivat vertailukelpoiset raltegraviiria (400 mg kahdesti vuorokaudessa) ja efavirentsiä (600 mg nukkumaan mennessä) saaneissa ryhmissä.

Viikon 48 ja viikon 240 analyysien tulokset

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma, HIV-RNA-määrän < 50 kopiota/ml saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 48, oli raltegraviiria saaneessa ryhmässä 241/280 (86,1 %) ja efavirentsiä saaneessa ryhmässä 230/281 (81,9 %). Hoitojen välinen ero (raltegraviiri – efavirentsi) oli 4,2 % ja siihen liittyvä 95 %:n luottamusväli (-1,9; 10,3), mikä osoittaa, että raltegraviiri on yhdenvertainen (non-inferior) efavirentsin kanssa (yhdenvertaisuuden p-arvo < 0,001). Viikolla 240 hoitojen välinen ero (raltegraviiri – efavirentsi) oli 9,5 % ja siihen liittyvä 95 %:n luottamusväli (1,7; 17,3). Taulukossa 3 esitetään viikon 48 ja viikon 240 tulokset STARTMRK-tutkimuksesta, jossa raltegraviiria annettiin suositeltuina annoksina 400 mg kahdesti vuorokaudessa.

Taulukko 3

Tehoa kuvaavat tulokset viikoilla 48 ja 240

STARTMRK-tutkimus	Viikko 48		Viikko 240	
	Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa (N = 281)	Efavirentsi 600 mg nukkumaan mennessä (N = 282)	Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa (N = 281)	Efavirentsi 600 mg nukkumaan mennessä (N = 282)
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, % potilaista (95 %:n luottamusväli)				
Kaikki potilaat [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Lähtötilanne [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopiota/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kopiota/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-solumäärä ≤ 50 solua/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 ja ≤ 200 solua/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 solua/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Viruksen alatyypin B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
muu kuin B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
CD4-solumäärän muutos, keskiarvo (95 %:n luottamusväli), solua/mm³				
Kaikki potilaat [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Lähtötilanne [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopiota/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 kopiota/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-solumäärä ≤ 50 solua/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 ja ≤ 200 solua/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 solua/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Viruksen alatyypin B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
muu kuin B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Ennenaikaisesti keskeyttäneitä potilaita käsitellään keskeyttämisestä lähtien hoitotehon puuttumistapauksina ('failure'). Hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus (%) ja siihen liittyvä 95 prosentin luottamusväli esitetään.

[‡] Ennustetekijöiden mukaan tehdyssä analyysissä niiden tapausten tiedot, joissa hoito osoittautui virologisesti tehottomaksi, siirrettiin eteenpäin prosenttiosuuksiin < 50 ja 400 kopiota/ml. CD4-muutosten keskiarvon osalta käytettiin lähtöarvon siirtoa eteenpäin, jos hoito osoittautui virologisesti tehottomaksi.

Huom: Analyysi perustuu kaikkiin käytettävissä oleviin tietoihin.
Raltegraviiri ja efavirentsi annettiin yhdessä emtricitabiinin (+) tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa.

Aikaisemmin hoitamattomat aikuiset potilaat (1200 mg [2 x 600 mg] kerran vuorokaudessa)

ONCEMRK-tutkimuksessa (vaikuttavalla vertailuaineella tehty satunnaistettu kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus, tutkimus 292) verrattiin 1200 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa annetun raltegraviirin turvallisuutta ja antiretroviraalista tehoa 400 mg:n annoksina kahdesti vuorokaudessa annettuun raltegraviiriin. Molempia annostuksia annettiin yhdessä emtricitabiinin (+) tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa aikaisemmin hoitamattomille HIV-infektioituneille potilaille, joiden HIV-RNA-määrä oli > 1000 kopiota/ml. Satunnaistaminen ositettiin HIV-RNA-

seulontatuloksen ($\leq 100\ 000$ kopiota/ml ja $> 100\ 000$ kopiota/ml) ja hepatiitti B tai C -statuksen (positiivinen tai negatiivinen) mukaan.

Potilaiden demografiset (sukupuoli, ikä ja etninen tausta) ja muut ominaisuudet lähtötilanteessa olivat vertailukelpoiset raltegraviiria 1200 mg kerran vuorokaudessa ja raltegraviiria 400 mg kahdesti vuorokaudessa saaneissa ryhmissä.

Viikon 48 ja viikon 96 analyysien tulokset

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma, HIV-RNA-määrän < 40 kopiota/ml saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 48, oli raltegraviiria 1200 mg kerran vuorokaudessa saaneessa ryhmässä 472/531 (88,9 %) ja raltegraviiria 400 mg kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä 235/266 (88,3 %). Hoitojen välinen ero (raltegraviiri 1200 mg kerran vuorokaudessa – raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa) oli 0,5 % ja siihen liittyvä 95 %:n luottamusväli (-4,2; 5,2), mikä osoittaa, että raltegraviirin annostus 1200 mg kerran vuorokaudessa on yhdenvertainen (non-inferior) annostuksen 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa.

Viikolla 96 HIV-RNA-määrän < 40 kopiota/ml saavuttaneiden potilaiden osuus oli 433/531 (81,5 %) raltegraviiria 1200 mg kerran vuorokaudessa saaneessa ryhmässä ja 213/266 (80,1 %) raltegraviiria 400 mg kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä. Hoitojen välinen ero (raltegraviiri 1200 mg kerran vuorokaudessa – raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa) oli 1,5 % ja siihen liittyvä 95 %:n luottamusväli (-4,4; 7,3). Taulukossa 4 esitetään viikon 48 ja viikon 96 tulokset ONCEMRK-tutkimuksesta.

Taulukko 4
Tehoa kuvaavat tulokset viikoilla 48 ja 96

ONCEMRK-tutkimus Parametri	Viikko 48		Viikko 96	
	Raltegraviiri 600 mg (1200 mg kerran vuorokaudessa) (N = 531)	Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa (N = 266)	Raltegraviiri 600 mg (1200 mg kerran vuorokaudessa) (N = 531)	Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa (N = 266)
HIV-RNA-määrä < 40 kopiota/ml, % potilaista (95 %:n luottamusväli)				
Kaikki potilaat [†]	88,9 (85,9; 91,4)	88,3 (83,9; 91,9)	81,5 (78,0, 84,8)	80,1 (74,8, 84,7)
Lähtötilanne [‡]				
HIV-RNA $> 100\ 000$ kopiota/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)
$\leq 100\ 000$ kopiota/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-solumäärä ≤ 200 solua/mm ³	85,1 (74,3; 92,6)	87,9 (71,8; 96,6)	79,0 (66,8, 88,3)	80 (61,4, 92,3)
> 200 solua/mm ³	95,6 (93,2; 97,3)	94,5 (90,6; 97,1)	91,4 (88,3, 93,9)	92,2 (87,6, 95,5)
Viruksen alatyypit 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)
muu kuin 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)
CD4-solumäärän muutos, keskiarvo (95 %:n luottamusväli), solua/mm³				
Kaikki potilaat [‡]	232 (215, 249)	234 (213, 255)	262 (243, 280)	262 (236, 288)
Lähtötilanne [‡]				
HIV-RNA $> 100\ 000$ kopiota/ml	276 (245, 308)	256 (218, 294)	297 (263, 332)	281 (232, 329)
$\leq 100\ 000$ kopiota/ml	214 (194, 235)	225 (199, 251)	248 (225, 270)	254 (224, 285)
CD4-solumäärä ≤ 200 solua/mm ³	209 (176, 243)	209 (172, 245)	239 (196, 281)	242 (188, 296)
> 200 solua/mm ³	235 (216, 255)	238 (214, 262)	265 (245, 286)	265 (237, 294)

Virusen alatyypin B muu kuin B	232 (209, 254) 233 (205, 261)	240 (213, 266) 226 (191, 261)	270 (245, 296) 246 (219, 274)	267 (236, 297) 259 (211, 307)
-----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------

† Ennen aikaisesti keskeyttäneiden potilaita käsitellään keskeyttämisestä lähtien hoitotehon puuttumistapauksina ('failure'). Hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus (%) ja siihen liittyvä 95 prosentin luottamusväli esitetään.

‡ Ennustetekijöiden mukaan tehdyssä analyysissä niiden tapausten tiedot, joissa hoito osoittautui virologisesti tehottomaksi, siirrettiin eteenpäin prosenttiosuuksiin < 40 kopiota/ml. CD4-muutosten keskiarvon osalta käytettiin lähtöarvon siirtoa eteenpäin, jos hoito osoittautui virologisesti tehottomaksi.

Raltegraviiri 1200 mg kerran vuorokaudessa ja raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa annettiin yhdessä emtrisitabiinin (+) tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tutkimukset, joissa raltegraviiria annettiin terveille vapaaehtoisille kerta-annoksena tyhjiin mahaan, osoittivat, että raltegraviiri imeytyy nopeasti ja saavuttaa huippupitoisuuden noin 3 tunnin kuluttua (t_{max}) annoksesta. Raltegraviirin AUC- ja C_{max} -arvot suurenevat suhteessa annokseen annosalueella 100–1600 mg. Raltegraviirin C_{12h} -arvo suurenee suhteessa annokseen annosalueella 100–800 mg ja hieman vähemmän kuin suhteessa annokseen annosalueella 100–1600 mg.

Farmakokineettinen vakaa tila saavutetaan nopeasti, noin kahden ensimmäisen vuorokauden kuluessa, kun lääke otetaan kahdesti vuorokaudessa. AUC- ja C_{max} -arvojen perusteella kumuloitumista tapahtuu hyvin vähän tai ei lainkaan, ja C_{12h} -arvo viittaa vähäiseen kumuloitumiseen. Raltegraviirin absoluuttista hyötyosuutta ei ole määritetty.

Raltegraviiri imeytyy nopeasti myös 1200 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa annettaessa. Huippupitoisuus saavutetaan ~1,5–2 tunnin kuluttua (t_{max} , mediaani), kun annos annetaan tyhjiin mahaan, ja imeytymishuippu on jyrkempi ja huippupitoisuus (C_{max}) nousee usein suuremmaksi kuin annettaessa raltegraviiria kahdesti vuorokaudessa (1 x 400 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa). Lisäksi raltegraviirin 600 mg:n lääkemudolla, jota käytetään annostuksessa 1200 mg (2 x 600 mg) kerran vuorokaudessa, on suurempi suhteellinen hyötyosuus (21–66 %) kuin raltegraviirin 400 mg:n lääkemudolla. Imeytymisen jälkeen näiden molempien raltegraviirin lääkemudosten systeeminen farmakokinetiikka on samanlainen. Kun raltegraviiria annettiin 1200 mg kerran vuorokaudessa, vakaan tilan aikainen AUC₀₋₂₄-arvo oli 53,7 h·µM, C₂₄ oli 75,6 nM ja t_{max} -mediaani oli 1,50 h.

Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa voidaan antaa joko aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan. Keskeisissä tehoa ja turvallisuutta selvittävässä tutkimuksessa raltegraviiria annettiin HIV-potilaille ateria-ajoista riippumatta. Kun raltegraviiria annettiin toistuvina annoksina kohtalaisesti rasvaa sisältäneen aterian jälkeen, raltegraviirin AUC-arvo ei muuttunut kliinisesti merkittävästi: se oli 13 % suurempi kuin tyhjiin mahaan annetun annoksen jälkeen. Raltegraviirin C_{12h} -arvo oli 66 % suurempi ja C_{max} oli 5 % suurempi kohtalaisesti rasvaa sisältäneen aterian jälkeen kuin tyhjiin mahaan annetun annoksen jälkeen. Kun raltegraviiri annettiin runsasrasvaisen aterian jälkeen, AUC- ja C_{max} -arvo suurenivat noin 2-kertaisiksi ja C_{12h} suureni 4,1-kertaiseksi. Vähärasvaisen aterian jälkeen raltegraviirin AUC-arvo pieneni 46 % ja C_{max} -arvo 52 %. C_{12h} -arvo pysyi lähes muuttumattomana. Ruoka näyttää lisäävän farmakokineettistä vaihtelua tyhjiin mahaan annettuihin annoksiin verrattuna.

Raltegraviirin 600 mg:n tabletit (2 x 600 mg kerran vuorokaudessa) voidaan antaa joko aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan. Ruoan vaikutusta kartoittava kerta-annostutkimus osoitti, että annettaessa 1200 mg:n annoksia kerran vuorokaudessa ruoan vaikutus oli samanlainen tai heikompi runsasrasvaisen ja vähärasvaisen aterian jälkeen kuin annettaessa 400 mg annoksia kahdesti vuorokaudessa. Kun raltegraviiria annettiin 1200 mg kerran vuorokaudessa vähärasvaisen aterian yhteydessä, AUC_{0-last}-arvo pieneni 42 %, C_{max} -arvo 52 % ja C_{24h}-arvo 16 %. Kun annos annettiin runsasrasvaisen aterian yhteydessä, AUC_{0-last}-arvo suureni 1,9 %, C_{max} -arvo pieneni 28 % ja C_{24h}-arvo pieneni 12 %.

Raltegraviirin farmakokinetiikassa havaittiin yleisesti huomattavaa vaihtelua. BENCHMRK 1- ja 2-tutkimuksissa todettujen C_{12h} -arvojen variaatiokerroin (CV) yksilöiden välisille vaihteluille = 212 %

ja yksilökohtaisille vaihteluille = 122 %. Vaihteluun vaikuttavia tekijöitä voivat olla erot aterian yhteydessä tapahtuvassa annostelussa ja muut samanaikaiset lääkkeet.

Jakautuminen

Raltegraviiri sitoutuu noin 83-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin pitoisuusalueella 2–10 µM. Raltegraviiri läpäisi helposti rotan istukan, mutta ei kulkeutunut merkittävässä määrin aivoihin.

Kahdessa tutkimuksessa, jossa HIV-1-infektoituneet potilaat saivat raltegraviiria 400 mg kahdesti vuorokaudessa, raltegraviiri oli helposti havaittavissa aivo-selkäydinnesteessä. Ensimmäisessä tutkimuksessa (n = 18) aivo-selkäydinnesteestä mitattujen pitoisuuksien mediaani oli 5,8 % (vaihteluväli 1-53,5 %) vastaavasta pitoisuudesta plasmassa. Toisessa tutkimuksessa (n = 16) aivo-selkäydinnesteestä mitattujen pitoisuuksien mediaani oli 3 % (vaihteluväli 1-61 %) vastaavasta pitoisuudesta plasmassa. Nämä suhteelliset osuudet ovat noin 3-6 kertaa matalampia kuin raltegraviirin vapaa fraktio plasmassa.

Biotransformaatio ja erittyminen

Raltegraviirin laskettu terminaalinen puoliintumisaika on noin 9 tuntia, lyhyemmän alfa-vaiheen puoliintumisajan (~1 tunti) selittäessä suureksi osaksi AUC-arvon. Suun kautta annetusta radioaktiivisesti merkitystä raltegraviiriannoksesta noin 51 % erittyi ulosteeseen ja 32 % virtsaan. Ulosteeissa oli vain raltegraviiria, josta suurin osa on prekliinisillä lajeilla tehtyjen havaintojen perusteella todennäköisesti peräisin sappeen erittyneen raltegraviiriglukuronidin hydrolyysistä. Virtsasta eristettiin kaksi aineosaa, raltegraviiri ja raltegraviiriglukuronidi. Raltegraviirin osuus oli noin 9 % ja raltegraviiriglukuronidin noin 23 % annoksesta. Tärkein verenkierrossa todettu aine oli raltegraviiri, jonka osuus oli noin 70 % radioaktiivisesta kokonaisannoksesta. Loppuosaa plasmassa tavattua radioaktiivisuudesta johtui raltegraviiriglukuronidista. Tutkimukset, joissa käytetään isoentsyymiselektiivisiä kemiallisia estäjiä ja cDNA:ta ilmentäviä UDP-glukuronosyylitransferaaseja (UGT), osoittavat, että UGT1A1 on tärkein raltegraviiriglukuronidin muodostumisesta vastaava entsyymi. Tiedot osoittavat, että UGT1A1-välitteinen glukuronidaatio on raltegraviirin tärkein poistumistie ihmiselimestössä.

UGT1A1-polymorfismi

Verrattaessa 30 tutkimushenkilöä, joilla oli *28/*28-genotyyppi, 27 tutkimushenkilöön, joilla oli villin tyyppin genotyyppi, AUC-arvojen välisen suhteen geometrinen keskiarvo (90 % CI) oli 1,41 (0,96, 2,09) ja C_{12h}-arvojen välisen suhteen geometrinen keskiarvo oli 1,91 (1,43, 2,55). Annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena hoidettaessa potilaita, joilla UGT1A1-entsyymien toiminta on heikentynyt geneettisen polymorfismin vuoksi.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Terveillä aikuisilla tehdyn lääkemuotojen vertailututkimuksen perusteella suun kautta annetun purutabletin ja oraalisuspension hyötyosuus on suurempi kuin 400 mg:n tabletin. Tässä tutkimuksessa, kun purutabletti annettiin rasvaisen aterian yhteydessä, AUC-arvo pieneni keskimäärin 6 % ja C_{max}-arvo 62 % ja C_{12h}-arvo suureni 188 % verrattuna tyhjään mahaan annetun annoksen jälkeisiin arvoihin. Purutabletin antaminen rasvaisen aterian yhteydessä ei vaikuta kliinisesti merkittävästi raltegraviirin farmakokinetiikkaan, ja purutabletti voidaan antaa ateria-ajoista riippumatta. Ruoan vaikutusta oraalisuspensioon ei tutkittu.

Taulukossa 5 on esitetty 400 mg tablettien, purutablettien ja oraalisuspension farmakokineettiset parametrit painon mukaan.

Taulukko 5

Raltegraviirin farmakokineettiset parametrit IMPAACT P1066 -tutkimuksessa kohdassa 4.2 suositeltujen annosten jälkeen (pois lukien vastasyntyneet)

Paino	Lääkemuoto	Annos	N*	Geometrinen keskiarvo (%CV [†]) AUC _{0-12h} (µM•hr)	Geometrinen keskiarvo (%CV [†]) C _{12h} (nM)
≥ 25 kg	Kalvopäällysteinen tabletti	400 mg kahdesti vuorokaudessa	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Purutabletti	Painonmukainen annos, ks. purutabletin annostustaulukot	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 – < 25 kg	Purutabletti	Painonmukainen annos, ks. purutabletin annostustaulukot	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 – < 20 kg	Oraalisuspensio	Painonmukainen annos, ks. annostustaulukot rakeille oraalisuspensiota varten	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

*Potilaita, joilta saatiin tehostetun farmakokineettisen arvioinnin tulokset lopullisella suositellulla annoksella.
†Geometrinen variaatiokerroin.

Ikääntyneet

Ikä ei vaikuttanut kliinisesti merkittävässä määrin raltegraviirin farmakokinetiikkaan tutkitussa ikäryhmässä, kun raltegraviiria annettiin 400 mg kahdesti vuorokaudessa. Ikä ei vaikuttanut kliinisesti merkittävässä määrin raltegraviirin farmakokinetiikkaan tutkitussa ikäryhmässä ONCEMRK tutkimuksessa, kun raltegraviiria annettiin 1200 mg (2 x 600 mg) kerran vuorokaudessa.

Sukupuoli, etninen tausta ja paino

Sukupuoleen, etniseen taustaan tai painoon liittyviä kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä eroja ei esiintynyt aikuisilla, kun raltegraviiria annettiin 400 mg kahdesti vuorokaudessa, eikä niillä katsottu olevan kliinisesti merkittäviä vaikutuksia raltegraviirin farmakokinetiikkaan. Myös populaatiofarmakokineettinen analyysi raltegraviiriannostuksesta 1200 mg (2 x 600 mg) kerran vuorokaudessa osoitti, etteivät sukupuoli, etniseen taustaan tai painoon liittyvät vaikutukset ole kliinisesti merkittäviä.

Munuaisten vajaatoiminta

Muuttumattoman lääkeaineen poistuminen munuaisten kautta on vähäistä. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aikuisten potilaiden ja terveiden tutkittavien välillä ei havaittu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä eroja (ks. kahdesti vuorokaudessa annettavien 400 mg:n tablettien valmisteyhteenvedon kohta 4.2). Ei tiedetä, missä määrin raltegraviiri poistuu dialyysissä, joten sitä ei pidä antaa ennen dialyysiä. Raltegraviirin annostusta 1200 mg kerran vuorokaudessa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä, mutta kahdesti vuorokaudessa annettavista 400 mg:n tableteista saatujen tulosten perusteella kliinisesti merkittäviä vaikutuksia ei ole odotettavissa.

Maksan vajaatoiminta

Raltegraviiri eliminoituu pääasiassa maksassa tapahtuvan glukuronidaation välityksellä. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien aikuisten potilaiden ja terveiden tutkittavien välillä ei havaittu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä eroja. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta raltegraviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu (ks. kahdesti vuorokaudessa annettavien 400 mg:n tablettien valmisteyhteenvedon kohdat 4.2 ja 4.4). Raltegraviirin annostusta 1200 mg kerran vuorokaudessa ei ole tutkittu maksan vajaatoiminnan yhteydessä, mutta kahdesti vuorokaudessa annettavista 400 mg:n tableteista saatujen tulosten perusteella kliinisesti merkittäviä vaikutuksia ei ole odotettavissa lievässä tai kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Raltegraviirin prekliiniset toksisuustutkimukset, joihin kuuluu farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, kehitystoksisuutta ja nuoriin eläimiin kohdistuvaa toksisuutta koskevia konventionaalisia tutkimuksia, on tehty hiirillä, rotilla, koirilla ja kaniineilla. Tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille, kun on käytetty altistuksia, jotka ylittävät riittävästi kliiniset altistustasot.

Mutageenisuus

Mutageenisuuteen tai geenitoksisuuteen viittaavia merkkejä ei havaittu mikrobeilla tehdyissä mutageenisuustutkimuksissa (Ames) *in vitro*, DNA-vaurioiden osoittamiseen tarkoitetuissa alkalisissa eluutiotutkimuksissa *in vitro* eikä kromosomipoikkeavuustutkimuksissa *in vitro* ja *in vivo*.

Karsinogeenisuus

Hiirillä tehdyssä raltegraviirin karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu viitteitä karsinogeenisuudesta. Suurimmilla annostasoilla, naarailta 400 mg/kg/vrk ja uroksilla 250 mg/kg/vrk, systeeminen altistus vastasi kliinisen annostuksen (1200 mg kerran vuorokaudessa) aikaansaamaa altistusta. Nenän/nenänielun kasvaimia (levyepiteelikarsinooma) todettiin naarasrotilla annostasoilla 300 ja 600 mg/kg/vrk ja urosrotilla annostasolla 300 mg/kg/vrk. Kasvainten muodostuminen saattaa johtua lääkkeen paikallisesta kertymisestä ja/tai aspiraatiosta nenän/nenänielun limakalvoon letkuruokintana suun kautta annetun annostelun aikana ja sitä seuranneesta kroonisesta ärsytyksestä ja tulehduksesta. Kliinisen käyttötarkoituksen kannalta sen merkitys on todennäköisesti vähäinen. Annostasolla, joka ei aiheuttanut eläimissä haitallisia vaikutuksia (NOAEL), systeeminen altistus vastasi kliinisen annostuksen (1200 mg kerran vuorokaudessa) aikaansaamaa altistusta. Mutageenisuutta ja klastogeenisuutta arvioivien tavanomaisten geenitoksisuustutkimusten tulokset olivat negatiivisia.

Kehitystoksisuus

Raltegraviiri ei aiheuttanut epämuodostumia, kun yksilönkehitykseen kohdistuvaa toksisuutta tutkittiin rotilla ja kaniineilla. Ylimääräisiä kylkiluita, jotka ovat normaalin kehitysprosessin variantti, havaittiin hieman useammin niiden rottaemojen sikiöillä, joiden raltegraviirialtistus oli AUC_{0-24 h}-arvon perusteella noin 4,4-kertainen ihmisille suositellun annostuksen aikaansaamaan altistukseen verrattuna. Yksilönkehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu, kun altistus oli 3,4-kertainen ihmisille suositellun annostuksen aikaansaamaan altistukseen verrattuna. Vastaavia muutoksia ei havaittu kaniineilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

- Mikrokiteinen selluloosa
- Hypromelloosi 2910
- Magnesiumstearaatti
- Kroskarmelloosinatrium

Kalvopäällyste

- Laktoosimonohydraatti
- Hypromelloosi 2910
- Titaanidioksidi
- Triasetiini
- Keltainen rautaoksidi

- Musta rautaoksidi

Tabletti saattaa sisältää myös vähäisiä määriä karnaubavahaa.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Pidä kuivatusaine purkissa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Polyetyleenipurkki (HDPE), jossa on polypropyleenistä valmistettu turvakorkki, sisäsinetti sekä silikageeliä kuivatusaineena.

Saatavana on kaksi pakkauskokoa: 1 purkki, jossa on 60 tablettia ja kerrannaispakkaus, jossa on 180 (3 x 60) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. joulukuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14. toukokuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.3.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.