

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ISENTRESS 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg raltegraviiria (kaliumina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 26,06 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Vaaleanpunainen, soikea tabletti, toisella puolella merkintä "227".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ISENTRESS on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa ihmisen immuunikatoviruksen (HIV-1) aiheuttaman infektion hoitoon (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

Suosittelun annostus on 400 mg (yksi tabletti) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Vähintään 25 kg painaville lapsille suositeltu annostus on 400 mg (yksi tabletti) kaksi kertaa vuorokaudessa. Ellei tabletin nieleminen onnistu, harkitaan purutablettien käyttöä.

Muut saatavana olevat lääkemuo-dot ja vahvuudet:

ISENTRESS on saatavana myös purutablettina ja rakeina oraalisuspensiota varten. Katso lisätietoja purutablettien ja oraalisuspension annostuksesta näiden lääkemuo-tojen 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.

ISENTRESS on saatavana myös 600 mg:n tablettina aikuisille ja (vähintään 40 kg painaville) lapsille. Se on tarkoitettu annettavaksi 1200 mg:n annoksina (kaksi 600 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa aiemmin hoitamattomille potilaille tai potilaille, joiden virusmäärä on pienentynyt ISENTRESSin aloitusannostuksella 400 mg kahdesti vuorokaudessa. Annostukseen 1200 mg kerran vuorokaudessa ei saa käyttää 400 mg:n tabletteja. Katso lisätietoja annostuksesta 600 mg:n tablettien valmisteyhteenvedosta.

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).

Antotapa

Suun kautta.

ISENTRESS 400 mg tabletit voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

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.

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 yhdistelmähoidon yhteydessä. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

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

Antasidit

Raltegraviirin ja alumiinia ja magnesiumia sisältävien antasidien yhteiskäyttö pienensi raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. Raltegraviirin ja alumiinia ja/tai magnesiumia sisältävien antasidien yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Rifampisiini

Varovaisuutta on noudatettava, jos raltegraviiria annetaan yhtäikää uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasi (UGT) 1A1:n voimakkaiden induktoreiden (esim. rifampisiinin) kanssa. Rifampisiini pienentää raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. Muutoksen vaikutusta raltegraviirin tehoon ei tunneta. Jos kuitenkin yhteiskäyttö rifampisiinin kanssa on välttämätöntä, aikuispotilaiden raltegraviiriannoksen kaksinkertaistamista voidaan harkita. Raltegraviirin ja rifampisiinin yhteiskäytöstä alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole tutkimustietoa (ks. kohta 4.5).

Myopatia ja rabdomyolyysi

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

Vaikeat iho- ja yliherkkyyssreaktiot

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 yliherkkyyssreaktioita on raportoitu, ja niille oli tunnusomaista ihottuma, yleislöydökset ja toisinaan elinten toimintahäiriöt mukaan lukien maksan vajaatoiminta. Raltegraviirin ja muiden epäilyksenalaisten lääkeaineiden käyttö on lopetettava välittömästi, jos ilmaantuu vaikeiden ihoreaktioiden tai yliherkkyyssreaktioiden 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 epäilyksenalaisten 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

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 induoi CYP3A4-entsyymiä eikä estä P-glykoproteiinin välityksellä tapahtuvaa kuljetusta. Näiden tietojen perusteella raltegraviirin ei odoteta vaikuttavan näiden entsyymien tai P-glykoproteiinin substraatteja olevien lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

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

Raltegraviirin farmakokinetiikassa havaittiin huomattavia yksilöiden välisiä ja yksilökohtaisia vaihteluja.

Raltegraviirin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Yhteisvaikutustutkimuksissa raltegraviirilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta etraviriinin, maravirokin, tenofoviiridisoproksiilifumaraatin, hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden, metadonin, midatsolaamin eikä bosepreviirin farmakokinetiikkaan.

Joissakin tutkimuksissa raltegraviirin antaminen samanaikaisesti darunaviirin kanssa sai aikaan lievän vähenemisen darunaviirin pitoisuuksissa plasmassa; tämän vaikutuksen mekanismia ei tunneta. Raltegraviirin vaikutus darunaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei kuitenkaan vaikuta olevan kliinisesti merkittävä.

Muiden lääkeaineiden vaikutus raltegraviirin farmakokinetiikkaan

Koska raltegraviiri metaboloituu pääasiassa UGT1A1:n välityksellä, varovaisuutta on noudatettava, kun raltegraviiria annetaan yhtä aikaa voimakkaiden UGT1A1:n induktoreiden (esim. rifampisiinin) kanssa. Rifampisiini pienentää raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. Muutoksen vaikutusta raltegraviirin tehoon ei tunneta. Jos kuitenkin yhteiskäyttö rifampisiinin kanssa on välttämätöntä, aikuispotilaiden raltegraviiriannoksen kaksinkertaistamista voidaan harkita. Raltegraviirin ja rifampisiinin yhteiskäytöstä alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole tutkimustietoa (ks. kohta 4.4). Lääkeaineita metaboloivien entsyymien muiden voimakkaiden induktoreiden, kuten fenytoiinin ja fenobarbitaalin, vaikutusta UGT1A1:een ei tunneta. Heikompia induktoreita (esim. efavirentsiä, nevirapiinia, etraviriinia, rifabutiinia, glukokortikoideja, mäkikuismaa, pioglitatsonia) voidaan käyttää suositellun raltegraviiriannostuksen kanssa.

Samanaikainen käyttö tunnettujen voimakkaiden UGT1A1:n estäjien (esim. atatsanaviirin) kanssa voi suurentaa raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. Myös heikkommat UGT1A1:n estäjät (esim. indinaviiri, sakinaviiri) voivat suurentaa raltegraviirin pitoisuutta plasmassa mutta vähemmän kuin atatsanaviiri. Myös tenofoviiridisoproksiilifumaraatti voi suurentaa raltegraviirin pitoisuutta plasmassa, mutta tämän vaikutuksen mekanismia ei tunneta (ks. taulukko 1). Kliinisissä tutkimuksissa suuri osa potilaista sai optimoidun peruslääkehoidon osana atatsanaviiria ja/tai tenofoviiridisoproksiilifumaraattia, molempia lääkeaineita, jotka suurentavat raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. Turvallisuusprofiili oli atatsanaviiria ja/tai tenofoviiridisoproksiilifumaraattia saaneilla potilailla yleisesti samanlainen kuin potilailla, jotka eivät saaneet näitä lääkeaineita. Siksi annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Raltegraviirin samanaikainen käyttö kaksiarvoisia metallikationeja sisältävien antasidien kanssa voi vähentää raltegraviirin imeytymistä kelatoinnilla, mikä johtaa raltegraviirin pitoisuuksien pienenemiseen plasmassa. Kun alumiinia ja magnesiumia sisältävää antasidia otettiin kuuden tunnin kuluessa raltegraviirin ottamisesta, raltegraviirin pitoisuus plasmassa pieneni merkittävästi. Siksi raltegraviirin ja alumiinia ja/tai magnesiumia sisältävien antasidien yhteiskäyttöä ei suositella. Raltegraviirin ja kalsiumkarbonaattia sisältävän antasidin yhteiskäyttö pienensi raltegraviirin pitoisuuksia plasmassa; tätä interaktiota ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkitseväenä. Siksi annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos raltegraviiria annetaan samanaikaisesti kalsiumkarbonaattia sisältävien antasidien kanssa.

Raltegraviirin samanaikainen käyttö muiden mahan happamuutta vähentävien lääkkeiden (esim. omepratsolin ja famotidiinin) kanssa voi lisätä raltegraviirin imeytymisnopeutta ja johtaa raltegraviirin pitoisuuksien suurenemiseen plasmassa (ks. taulukko 1). Vaiheen III tutkimusten potilailla, jotka käyttivät protonipumpun estäjiä tai H₂-salpaajia, turvallisuusprofiilit olivat samankaltaiset kuin potilailla, jotka eivät käyttäneet näitä antasideja. Sen vuoksi annostusta ei tarvitse muuttaa käytettäessä samanaikaisesti protonipumpun estäjiä tai H₂-salpaajia.

Kaikissa yhteisvaikutustutkimuksissa on ollut mukana vain aikuisia.

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)	raltegraviirin AUC ↑ 41 % raltegraviirin C _{12 h} ↑ 77 % raltegraviirin C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1:n esto)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
tipranaviiri/ritonaviiri (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↓ 24 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 55 % raltegraviirin C _{max} ↓ 18 % (UGT1A1:n induktio)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
<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 ei tarvitse muuttaa.
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 tai etraviriinin annosta ei tarvitse muuttaa.
<i>Nukleosidi- ja nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät</i>		
tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (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 tai tenofoviiridisoproksiilifumaraatin annosta ei tarvitse muuttaa.
<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 tai maravirokin annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet käyttöaiheen mukaan	Yhteisvaikutus (mekanismi, jos tunnettu)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
HEPATIITTI C -VIRUSLÄÄKKEET		
<i>NS3/4A proteaasin estäjät (PI)</i>		
bosepreviiri (raltegraviiri 400 mg kerta-annoksena)	raltegraviiri AUC ↑ 4 % raltegraviiri C _{12 h} ↓ 25 % raltegraviiri C _{max} ↑ 11 % (yhteisvaikutuksen mekanismi tuntematon)	Raltegraviirin 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 kaksinkertaistamista (ks. kohta 4.4).
UNILÄÄKKEET		
midatsolaami (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	midatsolaamin AUC ↓ 8 % midatsolaamin C _{max} ↑ 3 %	Raltegraviirin 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.
METALLIKATIONEJA SISÄLTÄVÄT ANTASIDIT		
alumiini- ja magnesiumhydroksidia sisältävät antasidit (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↓ 49 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 63 % raltegraviirin C _{max} ↓ 44 % <u>2 tuntia ennen raltegraviiria</u> raltegraviirin AUC ↓ 51 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 56 % raltegraviirin C _{max} ↓ 51 % <u>2 tuntia raltegraviirin jälkeen</u> raltegraviirin AUC ↓ 30 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 57 % raltegraviirin C _{max} ↓ 24 % <u>6 tuntia ennen raltegraviiria</u> raltegraviirin AUC ↓ 13 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 50 % raltegraviirin C _{max} ↓ 10 % <u>6 tuntia raltegraviirin jälkeen</u> raltegraviirin AUC ↓ 11 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 49 % raltegraviirin C _{max} ↓ 10 % (metallikationien kelatointi)	Alumiinia ja magnesiumia sisältävät antasidit pienentävät raltegraviirin pitoisuuksia plasmassa. Raltegraviirin ja alumiinia ja/tai magnesiumia sisältävien antasidien yhteiskäyttöä ei suositella.

Lääkkeet käyttöaiheen mukaan	Yhteisvaikutus (mekanismi, jos tunnettu)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
kalsiumkarbonaattia sisältävät antasidit (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↓ 55 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 32 % raltegraviirin C _{max} ↓ 52 % (metallikationien kelatointi)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
Muut METALLIKATIONIT		
Rautasuolat	Odotettu: Raltegraviirin AUC ↓ (metallikationien kelatointi)	Samanaikaisesti annettuna rautasuolujen odotetaan pienentävän raltegraviirin pitoisuuksia plasmassa; rautasuolujen annostelu vähintään kaksi tuntia raltegraviirin annostelusta saattaa rajoittaa tätä vaikutusta.
H2-RESEPTORIN SALPAAJAT JA PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT		
omepratsoli (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↑ 37 % raltegraviirin C _{12 h} ↑ 24 % raltegraviirin C _{max} ↑ 51 % (lisääntynyt liukoisuus)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
famotidiini (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↑ 44 % raltegraviirin C _{12 h} ↑ 6 % raltegraviirin C _{max} ↑ 60 % (lisääntynyt liukoisuus)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET		
etinyyliestradioli norelgestromiini (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	etinyyliestradiolin AUC ↓ 2 % etinyyliestradiolin C _{max} ↑ 6 % norelgestromiinin AUC ↑ 14 % norelgestromiinin C _{max} ↑ 29 %	Raltegraviirin tai hormonaalisten (estrogeeni- ja/tai progesteronipohjaisten) ehkäisyvalmisteiden annostusta ei tarvitse muuttaa.
OPIOIDIANALGEETIT		
metadoni (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	metadonin AUC ↔ metadonin C _{max} ↔	Raltegraviirin tai metadonin annosta ei tarvitse muuttaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Laajat tiedot (yli 1000 raskauden seurannasta) raskaana olevien naisten raltegraviirialtistuksesta (400 mg kahdesti vuorokaudessa) ensimmäisellä raskauskolmanneksella eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Kohtalaisen laajat tiedot (300–1000 raskauden seurannasta) raskaana olevien naisten raltegraviirialtistuksesta (400 mg kahdesti vuorokaudessa) toisella ja/tai kolmannella raskauskolmanneksella eivät viittaa fetaalisen tai neonataalisen toksisuuden kasvaneeseen riskiin. Raltegraviiria 400 mg:n annoksina kahdesti vuorokaudessa voi käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

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). Lääkkeitä 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

Raltegraviiri/metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon siinä määrin, että vaikutukset rintaruokituille vastasyntyneille/imeväisille ovat todennäköisiä. 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.

On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä 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 koneidenkäyttökykyyn

Raltegraviiria sisältävien hoito-ohjelmien aikana joillakin potilailla on esiintynyt heitehuimausta. Heitehuimaus voi vaikuttaa joidenkin potilaiden ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (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 tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa 96 viikon ajan. Katso kohta 5.1.

Hoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky, pahoinvointi ja vatsakipu. Yleisin raportoitu vakava haittavaikutus oli immuunireaktivaatio-oireyhtymä ja ihottuma. Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksista johtuneita raltegraviirihoitoa keskeyttämisistä 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. Yleisyydsuokat 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	heikentynyt ruokahalu
	melko harvinainen	kuihtuminen, diabetes mellitus, dyslipidemia, hyperkolesterolemia, hyperglykemia, hyperlipidemia, hallitsematon ylensyöminen, lisääntynyt ruokahalu, runsas juominen, kehon rasvakudoksen häiriö
Psykykkiset häiriöt	yleinen	poikkeavat unet, unettomuus, painajaisunet, poikkeava käyttäytyminen, masennus
	melko harvinainen	psykykinen häiriö, itsemurhayritys, ahdistuneisuus, sekavuustila, masentunut mieliala, vakava masennus, katkonainen yöuni, mielialan muutos, paniikkikohtaus, unihäiriöt, itsetuhoajatukset, itsetuhoaminen käyttäytyminen (erityisesti potilailla, joilla on aiemmin ollut psykykkisiä sairauksia)
Hermosto	yleinen	heitehuimaus, päänsärky, psykomotorinen hyperaktiivisuus
	melko harvinainen	muistinmenetys, 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	kiertohuimaus
	melko harvinainen	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	vatsan pingotus, vatsakipu, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi, oksentelu, ruoansulatusvaivat
	melko harvinainen	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 kudos	yleinen	ihottuma
	melko harvinainen	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, niveltulehdus, selkäkipu, kylkikipu, luu- ja lihaskipu, lihassärky, niskakipu, osteopenia, raajakipu, jännetulehdus, rhabdomyolyyysi
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	voimattomuus, uupumus, kuume
	melko harvinainen	rintakehän vaivat, vilunväristykset, kasvojen turvotus, rasvakudoksen lisääntyminen, hermostuneisuuden tunne, yleinen huonovointisuus, leuanalainen kyhmy, perifeerinen edeema, kipu
Tutkimukset	yleinen	alaniiniaminotransferaasiarvo kohonnut, epätyyppillisiä lymfosyyttejä, aspartaattiaminotransferaasiarvo kohonnut, veren triglyseridiarvot kohonnut, 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 ureatyppiarvo 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

Syöpäsairauksia raportoitiin aikaisemmin hoidetuilla ja hoitamattomilla potilailla, joille aloitettiin raltegraviirihoito yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa. Spesifiset syövät olivat tyypiltään ja yleisyydeltään vaikeaa immuunivajasta 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 rhabdomyolyyssia on raportoitu. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aikaisemmin ollut myopatia tai rhabdomyolyyssi 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 yhdistelmähoidon (CART) aloitus laukaista tulehdusreaktion oireettomia tai residuaalisia opportunistisia infektoita vastaan. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluva ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmentyä 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 tutkijat arvioi lääkkeestä johtuvaksi, esiintyi saman verran kaikissa ryhmissä. Altistuksen mukaan korjattu ihottuman esiintyvyys (kaikki kausaaliteetit) 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

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 yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Näistä 126 potilaasta 96 sai suositeltua raltegraviiriannostusta.

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 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

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 tukihoito. 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: Systeemiset viruslääkkeet, Integraasin estäjät, ATC-koodi: J05AJ01.

Vaikutusmekanismi

Raltegraviiri on HIV-integraasientsyymiin 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 (IC_{95}) (verrattuna lääkitsemättömään viruksella infektoiduun viljelmään) ihmisen T-lymfosyyttien viljelmissä, jotka oli infektoidu solulinjaan adaptoidulla HIV-1-viruksen H9IIIB-variantilla. Lisäksi raltegraviiri esti viruksen replikaation mitogeeneilla aktivoitujen ihmisen perifeerisen veren mononukleaaristen solujen viljelmissä, jotka oli infektoidu HIV-1:n erilaisilla primaarisilla kliinisillä isolaateilla, joihin kuului myös viiden muun alatyypin kuin B-alatyypin isolaatteja ja käänteiskopioijaentsyymiin estäjille ja proteaasinessäjille 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 IC_{50} -arvot olivat 5–12 nM.

Resistenssi

Useimmat virukset, jotka eristettiin potilailta sen jälkeen kun raltegraviirihoito oli osoittautunut tehottomaksi, olivat huomattavan resistenttejä raltegraviirille, mikä johtui kahden tai useamman mutaation ilmaantumisesta integraasissa. Useimmissa 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 herkkyttä raltegraviirille, ja lisämutaatioiden ilmaantuminen heikentää herkkyttä raltegraviirille edelleen. Pieni virusmäärä lähtötilanteessa ja muiden vaikuttavien retroviruslääkkeiden käyttö pienensivät resistenssin kehittymisen todennäköisyyttä. Raltegraviiriresistenssiin liittyvät mutaatiot aiheuttavat yleensä resistenssiä myös integraasientsyymien 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 analyyseihin kahdesta satunnaistetusta kaksoissokkoutetusta lumevertailututkimuksesta (BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2, tutkimukset 018 ja 019), joissa oli mukana aikaisemmin retroviruslääkkeitä saaneita HIV-1-infektoituneita aikuispotilaita, ja 240 viikon tulosten analyysiin vaikuttavalla vertailuaineella tehdystä satunnaistetusta kaksoissokkoututkimuksesta (STARTMRK, tutkimus 021), jossa oli mukana HIV-1-infektoituneita aikuispotilaita, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet retroviruslääkkeitä.

Teho

Aikaisemmin hoitoa 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 lumevalmisteseeseen 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)

† Ennen aikaisesti keskeyttäneiden potilaita käsitellään keskeyttämisestä lähtien hoitotahon puuttumistapauksina ('failure'). Hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus (%) ja siihen liittyvä 95 prosenttien 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.

§ Genotyyppityksen perustuva herkkyysluku (Genotypic Sensitivity Score, GSS) määritettiin niiden oraalisten retroviruslääkkeiden kokonaismääräksi optimoidussa peruslääkehoidossa, joille potilaan virusisolaaatti todettiin herkäsi 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 hoitotahon 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. Hoitotahon puuttumiseen vaikuttaneita tekijöitä olivat suuri virusmäärä lähtötilanteessa ja optimoitu peruslääkehoito, johon ei sisällynyt edes yhtä tehokasta vaikuttavaa ainetta.

Siirtyminen raltegraviiriin

SWITCHMRK 1 & 2 -tutkimuksissa (tutkimukset 032 & 033) arvioitiin HIV-infektioituneita potilaita, jotka saivat estolääkityksenä (seulonassa 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 hoitotahon puuttumisiksi). Tarpeesta antaa raltegraviiria yhdessä kahden muun vaikuttavan lääkkeen kanssa, katso kohta 4.4.

Aikaisemmin hoitamattomat aikuiset potilaat

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 emtrisitabiinin (+) tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa aikaisemmin hoitamattomille HIV-infektioituneille 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	
Parametri	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	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
≤ 50 solua/mm ³				
> 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 alatyyppejä 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	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
≤ 50 solua/mm ³				
> 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 alatyyppejä 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)

[†] 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 < 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 emtritsitabiinin (+) tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa.

Pediatriset potilaat

2–18-vuotiaat lapset ja nuoret

IMPAACT P1066 on vaiheen I/II avoin monikeskustutkimus, jonka tarkoituksena on arvioida raltegraviirin farmakokineettistä profiilia, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa lasten HIV-infektion hoidossa. Tutkimukseen otettiin mukaan 126 aikaisemmin hoitoa saanutta 2–18-vuotiaasta lasta ja nuorta. Potilaat ositettiin iän mukaan siten, että ensimmäisinä otettiin mukaan nuoret ja sen jälkeen

lapset. Potilaat saivat joko 400 mg:n tabletteja (6–18-vuotiaat) tai purutabletteja (2-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin). Raltegraviiria annettiin yhdessä optimoidun perushoito-ohjelman kanssa.

Alussa oli annoksenmääritysvaihe, johon kuului tehostettu farmakokineettinen arviointi. Annoksen valinta perustui saman raltegraviiripitoisuuden ja jäännöspitoisuuden saavuttamiseen plasmassa kuin aikuisilla sekä hyväksyttävään lyhytaikaiseen turvallisuuteen. Annoksen valitsemisen jälkeen otettiin mukaan lisää potilaita pitkäaikaisen turvallisuuden, siedettävyyden ja tehon arviointia varten. Tutkimukseen otetuista 126 potilaasta 96 sai suositeltua raltegraviiriannostusta (ks. kohta 4.2).

Taulukko 4

Ominaisuudet lähtötilanteessa ja tehoa mittaavat tulokset viikoilla 24 ja 48 IMPAACT P1066 – tutkimuksessa (2–18-vuotiaat)

Parametri	Lopullista annosta saaneet potilaat	
	N = 96	
Demografiset tiedot		
Ikä (vuotta), mediaani [vaihteluväli]	13 [2–18]	
Miessukupuoli	49 %	
Etninen tausta		
Valkoihoisia	34 %	
Mustaihoisia	59 %	
Lähtötilanne		
Plasman HIV-1-RNA-määrä (log ₁₀ kopiota/ml), keskiarvo [vaihteluväli]	4,3 [2,7–6]	
CD4-solumäärä (solua/mm ³), mediaani [vaihteluväli]	481 [0–2361]	
CD4-prosenttiosuus, mediaani [vaihteluväli]	23,3 % [0–44]	
HIV-1-RNA-määrä > 100 000 kopiota/ml	8 %	
CDC:n HIV-luokka B tai C	59 %	
Aikaisempi retroviruslääkkeiden käyttö lääkeryhmittäin		
NNRTI-valmisteet	78 %	
Proteaasin estäjät	83 %	
Hoitovaste	Viikolla 24	Viikolla 48
HIV-RNA-määrä laski ≥ 1 log ₁₀ lähtötasosta tai tasolle < 400 kopiota/ml	72 %	79 %
HIV-RNA-määrä laski tasolle < 50 kopiota/ml	54 %	57 %
CD4-solumäärän (%) suureneminen lähtöarvosta, keskiarvo	119 solua/mm ³ (3,8 %)	156 solua/mm ³ (4,6 %)

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

IMPAACT P1066 -tutkimukseen otettiin myös vähintään 4 viikon mutta alle 2 vuoden ikäisiä imeväisiä ja leikki-ikäisiä HIV-infektoituneita lapsia, jotka olivat aikaisemmin saaneet retroviruslääkkeitä profylaktisesti ehkäisemään viruksen tarttumista äidistä lapseen ja/tai retroviruslääkkeiden yhdistelmää HIV-infektion hoitoon. Raltegraviiri annettiin oraalisuspensionona ateria-ajoista riippumatta yhdessä optimoidun perushoito-ohjelman kanssa, johon kuului lopinaviiri ja ritonaviiri kahdella kolmasosalla potilaista.

Taulukko 5

Ominaisuudet lähtötilanteessa ja tehoa mittaavat tulokset viikoilla 24 ja 48 IMPAACT P1066 – tutkimuksessa (4 viikon iästä alle 2 vuoden ikään)

Parametri	N = 26	
Demografiset tiedot		
Ikä (viikkoa), mediaani [vaihteluväli]	28 [4–100]	
Miessukupuoli	65 %	
Etninen tausta		
Valkoihoisia	8 %	
Mustaihoisia	85 %	
Lähtötilanne		
Plasman HIV-1-RNA-määrä (log ₁₀ kopiota/ml), keskiarvo [vaihteluväli]	5,7 [3,1–7]	
CD4-solumäärä (solua/mm ³), mediaani [vaihteluväli]	1400 [131–3648]	
CD4-prosenttiosuus, mediaani [vaihteluväli]	18,6 % [3,3–39,3]	
HIV-1-RNA-määrä > 100 000 kopiota/ml	69 %	
CDC:n HIV-luokka B tai C	23 %	
Aikaisempi retroviruslääkkeiden käyttö lääkeryhmittäin		
NNRTI-valmisteet	73 %	
NRTI-valmisteet	46%	
Proteaasin estäjät	19 %	
Hoitovaste	Viikolla 24	Viikolla 48
HIV-RNA-määrä laski ≥ 1 log ₁₀ lähtötasosta tai tasolle < 400 kopiota/ml	91 %	85 %
HIV-RNA-määrä laski tasolle < 50 kopiota/ml	43 %	53 %
CD4-solumäärän (%) suureneminen lähtöarvosta, keskiarvo	500 solua/mm ³ (7,5 %)	492 solua/mm ³ (7,8 %)
Virologisesti tehoton hoito	Viikolla 24	Viikolla 48
Ei hoitovastetta	0	0
Virusmäärä lisääntyi uudelleen (rebound-ilmiö)	0	4
Potilaita, joilla genotyyppi tiedossa*	0	2

*Yhdellä potilaalla oli mutaatio kohdassa 155.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tutkimukset, joissa raltegraviiria annettiin terveille vapaaehtoisille kerta-annoksena tyhjään 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_{12 h}-arvo suurenee suhteessa annokseen annosalueella 100–800 mg ja hieman vähemmän kuin suhteessa annokseen annosalueella 100–1600 mg. Annosvastetta ei ole vahvistettu potilailla.

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_{12 h}-arvo viittaa vähäiseen kumuloitumiseen. Raltegraviirin absoluuttista hyötyosuutta ei ole määritetty.

Raltegraviiri voidaan antaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Keskeisissä tehoa ja turvallisuutta selvittelevissä tutkimuksissa 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 tyhjään mahaan annetun annoksen jälkeen. Raltegraviirin C_{12 h}-arvo oli 66 % suurempi ja C_{max} oli 5 % suurempi kohtalaisesti rasvaa sisältäneen aterian jälkeen kuin tyhjään mahaan annetun annoksen

jälkeen. Kun raltegraviiri annettiin runsasrasvaisen aterian jälkeen, AUC- ja $C_{\max}$ -arvo suurenvat 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 tyhjään mahaan annettuihin annoksiin verrattuna.

Raltegraviirin farmakokineetiikassa 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 puoliintumisaikan (~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. Loppuosa plasmassa tavatusta radioaktiivisuudesta johtui raltegraviiriglukuronidista. Tutkimukset, joissa käytetään isoentsyymiselektiivisiä kemiallisia estäjiä ja cDNA:ta ilmentäviä UDP-glukuronosyyli transferaaseja (UGT), osoittavat, että UGT1A1 on tärkein raltegraviiriglukuronidin muodostumisesta vastaava entsyymi. Tiedot osoittavat, että UGT1A1-välitteinen glukuronidaatio on raltegraviirin tärkein poistumistie ihmiselimistössä.

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 tarpeellisenä hoidettaessa potilaita, joilla UGT1A1-entsyymin toiminta on heikentynyt geneettisen polymorfismin vuoksi.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Terveillä aikuisilla tehdyn lääkemuotojen vertailututkimuksen perusteella suun kautta annettun 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 farmakokineetiikkaan, ja purutabletti voidaan antaa ateria-ajoista riippumatta. Ruoan vaikutusta oraalisuspensioon ei tutkittu.

Taulukossa 6 on esitetty 400 mg tablettien, purutablettien ja oraalisuspension farmakokineettiset parametrit painon mukaan.

Taulukko 6

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 terveillä potilailla ja potilailla, joilla on HIV-1-infektio tutkitussa ikäryhmässä (19–84-vuotiaita; hyvin vähän yli 65-vuotiaita).

Sukupuoli, etninen tausta ja painoindeksi

Sukupuoleen, etniseen taustaan tai painoindeksiin (BMI) liittyviä kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä eroja ei esiintynyt aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

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. kohta 4.2). Ei tiedetä, missä määrin raltegraviiri poistuu dialyysissä, joten sitä ei pidä antaa ennen dialyysia.

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. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Raltegraviirin prekliiniset toksisuustutkimukset, joihin kuuluu farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, 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 genotoksisuuteen 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, naaraila 400 mg/kg/vrk ja uroksilla 250 mg/kg/vrk, systeeminen altistus vastasi kliinisen annostuksen (400 mg kahdesti 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 (400 mg kahdesti vuorokaudessa) aikaansaamaa altistusta. Mutageenisuutta ja klastogeenisuutta arvioivien tavanomaisten genotoksisuustutkimusten 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
- Laktoosimonohydraatti
- Vedetön kaksiemäksinen kalsiumfosfaatti
- Hypromelloosi 2208
- Poloksameeri 407
- Natriumstearyylifumaraatti
- Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

- Polyvinyylialkoholi
- Titaanidioksidi
- Polyetyleeniglykoli 3350
- Talkki
- Punainen rautaoksidi
- Musta rautaoksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Pidä kuivatusaine purkissa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

Saatavana on kaksi pakkauskokoa: 1 purkki, jossa 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/1/07/436/001
EU/1/07/436/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

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 lääkemuo-dot 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 lääkemuo-tojen 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 lääkeumuodoilla 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.

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 yhdistelmähoidon yhteydessä. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

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

Atatsanaviiri

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

Tipranaviiri/ritonaviiri

Jos raltegraviiria annetaan 1200 mg kerran vuorokaudessa yhtäaikaa 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 rhabdomyolyysi

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

Vaikeat iho- ja yliherkkyyshäiriöt

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 yliherkkyyshäiriöitä on raportoitu, ja niille oli tunnusomaista ihottuma, yleislöydökset ja toisinaan elinten toimintahäiriöt mukaan lukien maksan vajaatoiminta. Raltegraviirin ja muiden epäilyksenalaisten lääkeaineiden käyttö on lopetettava välittömästi, jos ilmaantuu vaikeiden ihoreaktioiden tai yliherkkyyshäiriöiden 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 epäilyksenalaisten 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 ekstrasuioproteiini (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 bosepreviiriin 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, heikompia 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 ritonaviirin, tipranaviirin/ritonaviirin, bosepreviirin eikä etraviriinin kanssa. Ritonaviirin, bosepreviirin tai etraviriinin aiheuttamat muutokset raltegraviirialtistuksessa olivat pieniä, kun raltegraviiria annettiin 400 mg kahdesti vuorokaudessa, mutta tipranaviirin/ritonaviirin vaikutus oli suurempi (GMR C_{trough} = 0,45, GMR AUC = 0,76). Yhteiskäyttöä tipranaviirin/ritonaviirin 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)	raltegraviirin AUC ↑ 41 % raltegraviirin C _{12 h} ↑ 77 % raltegraviirin C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1:n esto)	Raltegraviirin annosta (400 mg kahdesti vuorokaudessa) ei tarvitse muuttaa.
atatsanaviiri (raltegraviiri 1200 mg kerta-annoksena)	raltegraviirin AUC ↑ 67 % raltegraviirin C _{24 h} ↑ 26 % raltegraviirin C _{max} ↑ 16 % (UGT1A1:n esto)	Yhteiskäyttöä raltegraviirin (1200 mg kerran vuorokaudessa) kanssa ei suositella.
tipranaviiri/ritonaviiri (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↓ 24 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 55 % raltegraviirin C _{max} ↓ 18 % (UGT1A1:n induktio)	Raltegraviirin 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 raltegraviiriin (1200 mg kerran vuorokaudessa) kanssa ei suositella.
<i>Ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-valmisteet)</i>		
efavirentsi (raltegraviiri 400 mg kerta-annoksena)	raltegraviiriin AUC ↓ 36 % raltegraviiriin C _{12 h} ↓ 21 % raltegraviiriin C _{max} ↓ 36 % (UGT1A1:n induktio)	Raltegraviiriin annosta (400 mg kahdesti vuorokaudessa ja 1200 mg kerran vuorokaudessa) ei tarvitse muuttaa.
efavirentsi (raltegraviiri 1200 mg kerta-annoksena)	raltegraviiriin AUC ↓ 14 % raltegraviiriin C _{24 h} ↓ 6 % raltegraviiriin C _{max} ↓ 9 % (UGT1A1:n induktio)	
etraviriini (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviiriin AUC ↓ 10 % raltegraviiriin C _{12 h} ↓ 34 % raltegraviiriin C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1:n induktio) etraviriinin AUC ↑ 10 % etraviriinin C _{12 h} ↑ 17 % etraviriinin C _{max} ↑ 4 %	Raltegraviiriin (400 mg kahdesti vuorokaudessa ja 1200 mg kerran vuorokaudessa) tai etraviriinin annosta ei tarvitse muuttaa.
<i>Nukleosidi- ja nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät</i>		
tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviiriin AUC ↑ 49 % raltegraviiriin C _{12 h} ↑ 3 % raltegraviiriin C _{max} ↑ 64 % (yhteisvaikutuksen mekanismi tuntematon) tenofoviiriin AUC ↓ 10 % tenofoviiriin C _{24 h} ↓ 13 % tenofoviiriin C _{max} ↓ 23 %	Raltegraviiriin (400 mg kahdesti vuorokaudessa ja 1200 mg kerran vuorokaudessa) tai tenofoviiridisoproksiilifumaraatin annosta ei tarvitse muuttaa.
emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (raltegraviiri 1200 mg (2 x 600 mg) kerran vuorokaudessa)	Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että emtrisitabiinin / tenofoviiri-disoproksiilifumaraatin vaikutus raltegraviiriin 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)	raltegraviirin AUC ↓ 49 % raltegraviirin C_{12 h} ↓ 63 % raltegraviirin C_{max} ↓ 44 % <u>2 tuntia ennen raltegraviiria</u> raltegraviirin AUC ↓ 51 % raltegraviirin C_{12 h} ↓ 56 % raltegraviirin C_{max} ↓ 51 % <u>2 tuntia raltegraviirin jälkeen</u> raltegraviirin AUC ↓ 30 % raltegraviirin C_{12 h} ↓ 57 % raltegraviirin C_{max} ↓ 24 % <u>6 tuntia ennen raltegraviiria</u> raltegraviirin AUC ↓ 13 % raltegraviirin C_{12 h} ↓ 50 % raltegraviirin C_{max} ↓ 10 % <u>6 tuntia raltegraviirin jälkeen</u> raltegraviirin AUC ↓ 11 % raltegraviirin C_{12 h} ↓ 49 % raltegraviirin C_{max} ↓ 10 % (metallikationien kelatointi)	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)	<u>12 tuntia raltegraviirin jälkeen</u> raltegraviirin AUC ↓ 14 % raltegraviirin C_{24 h} ↓ 58 % raltegraviirin C_{max} ↓ 14 % (metalli-ionien kelatointi)	
kalsiumkarbonaattia sisältävät antasidit (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↓ 55 % raltegraviirin C_{12 h} ↓ 32 % raltegraviirin C_{max} ↓ 52 % (metallikationien kelatointi)	Raltegraviirin annosta (400 mg kahdesti vuorokaudessa) ei tarvitse muuttaa.
kalsiumkarbonaattia sisältävät antasidit (raltegraviiri 1200 mg kerta-annoksena)	raltegraviirin AUC ↓ 72 % raltegraviirin C_{24 h} ↓ 48 % raltegraviirin C_{max} ↓ 74 % <u>12 tuntia raltegraviirin jälkeen</u> raltegraviirin AUC ↓ 10 % raltegraviirin C_{24 h} ↓ 57 % raltegraviirin C_{max} ↓ 2 % (metalli-ionien kelatointi)	Yhteiskäyttöä raltegraviirin (1200 mg kerran vuorokaudessa) kanssa ei suositella.
Muut METALLIKATIONIT		

Lääkkeet käyttöaiheen mukaan	Yhteisvaikutus (mekanismi, jos tunnettu)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
Rautasuolat	Odotettu: Raltegraviirin AUC ↓ (metallikationien kelatointi)	Samanaikaisesti annettuna rautasuolujen odotetaan pienentävän raltegraviirin pitoisuuksia plasmassa; rautasuolujen annostelu vähintään kaksi tuntia raltegraviirin annostelusta saattaa rajoittaa tätä vaikutusta.
H2-RESEPTORIN SALPAAJAT JA PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT		
omepratsoli (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↑ 37 % raltegraviirin C _{12 h} ↑ 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 _{12 h} ↑ 6 % raltegraviirin C _{max} ↑ 60 % (lisääntynyt liukoisuus)	
mahan happamuuteen vaikuttavat lääkkeet: protonipumpun estäjät (esim. omepratsoli), H2-salpaajat (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		
etinyyliestradioli norelgestromiini (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	etinyyliestradiolin AUC ↓ 2 % etinyyliestradiolin C _{max} ↑ 6 % norelgestromiinin AUC ↑ 14 % norelgestromiinin C _{max} ↑ 29 %	Raltegraviirin (400 mg kahdesti vuorokaudessa ja 1200 mg kerran vuorokaudessa) tai hormonaalisten (estrogeeni- 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. Laajat tiedot (yli 1000 raskauden seurannasta) raskaana olevien naisten raltegraviirialtistuksesta (400 mg kahdesti vuorokaudessa) ensimmäisellä raskauskolmanneksella eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1000 raskauden seurannasta) raskaana olevien naisten raltegraviirialtistuksesta (400 mg kahdesti vuorokaudessa) toisella ja/tai kolmannella raskauskolmanneksella eivät viittaa fetaalisen tai neonataalisen toksisuuden kasvaneeseen riskiin.

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

Raltegraviiri/metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon siinä määrin, että vaikutukset rintaruokituille vastasyntyneille/imeväisille ovat todennäköisiä. 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.

On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä 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 koneidenkäyttökykyyn

Raltegraviiria sisältävien hoito-ohjelmien aikana joillakin potilailla on esiintynyt heitehuimausta. Heitehuimaus voi vaikuttaa joidenkin potilaiden ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (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 tenofoviiridisoproksiilifumaraatin 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 raltegraviirihoidon keskeyttämisistä oli korkeintaan 5 %.

Rabdomyolyyssia 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 raltegraviirihoidosta (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 psyykkinen 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	heitehuimaus, päänsärky, psykomotorinen hyperaktiivisuus muistinmenetys, 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	kiertohuimaus

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset Raltegraviiri (yksinään tai yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa)
	melko harvinainen	korvien soiminen
Sydän	melko harvinainen	sydämentykytys, sinusbradykardia, kammiolisälyönnit
Verisuonisto	melko harvinainen	kuumat aallot, hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	melko harvinainen	dysfonia, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus
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 kudος	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, niveltulehdus, selkäkipu, kylkikipu, luu- ja lihaskipu, lihassärky, niskakipu, osteopenia, raajakipu, jännetulehdus, rhabdomyolyyysi
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, epätypillisiä 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 ureatyppiarvo kohonnut, kreatiinikinaasiarvo kohonnut, verengluukoosin 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 tyypiltään ja yleisyydeltään vaikeaa immuunivajasta 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 rhabdomyolyyssia on raportoitu. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aikaisemmin ollut myopatia tai rhabdomyolyyssi 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 yhdistelmähoidon (CART) aloitus laukaista tulehdusreaktion oireettomia tai residuaalisia opportunistisia infektioita vastaan. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmentyä 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 tutkijat 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

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, Integraasin estäjät, ATC-koodi: J05AJ01.

Vaikutusmekanismi

Raltegraviiri on HIV-integraasientsyymiin estäjä, joka tehoaa ihmisen immuunikatovirukseen (HIV-1) estämällä integraasin avulla tapahtuvan viruksen DNA-jakson liittymisen isäntäsolun DNA:han (strand transfer). Raltegraviiri estää integraasin katalyyttitoimintaa. 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 (IC_{95}) (verrattuna lääkitsemättömään viruksella infektoiduun viljelmään) ihmisen T-lymfosyyttien viljelmissä, jotka oli infektoidu solulinjaan adaptoidulla HIV-1-viruksen H9IIIB-variantilla. Lisäksi raltegraviiri esti viruksen replikaation mitogeeneilla aktivoitujen ihmisen perifeerisen veren mononukleaaristen solujen viljelmissä, jotka oli infektoidu HIV-1:n erilaisilla primaarisilla kliinisillä isolaateilla, joihin kuului myös viiden muun alatyypin kuin B-alatyypin isolaatteja ja käänteiskopioijaentsyymiin estäjille ja proteaasinessäijille resistenttejä isolaatteja. Yhden syklin infektiotutkimuksissa (single-cycle infection assay) raltegraviiri esti infektiota 23 HIV-isolaatilla, jotka edustivat viittä muuta alatyyppeä kuin B-alatyyppeä ja viittä kiertävää rekombinantia muotoa, ja IC_{50} -arvot olivat 5–12 nM.

Resistenssi

Useimmat virukset, jotka eristettiin potilailta sen jälkeen kun raltegraviirihoito oli osoittautunut tehottomaksi, olivat huomattavan resistenttejä raltegraviirille, mikä johtui kahden tai useamman

mutaation ilmaantumisesta integraasissa. Useimmissa 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 integraasientsyymien 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 analyysihin 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 kaksoissokkoututkimuksesta (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 kaksoissokkoututkimuksesta (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 fenotyypin menetelmällä 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)

† Ennen aikaisesti keskeyttäneiden potilaita käsitellään keskeyttämisestä lähtien hoitotahon 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 viruslääke todettiin herkäsi 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 hoitotahon 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. Hoitotahon 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-infektioituneita potilaita, jotka saivat estolääkityksenä (seulonassa 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 hoitotahon 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 emtrisitabiinin (+) tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa aikaisemmin hoitamattomille HIV-infektioituneille 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)

[†] Ennen aikaisesta keskeyttämisestä 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)

Viruksen 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 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 < 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 emtritsitabiinin (+) tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tutkimukset, joissa raltegraviiria annettiin terveille vapaaehtoisille kerta-annoksena tyhjään 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 tyhjään 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 lääke muodolla, jota käytetään annostuksessa 1200 mg (2 x 600 mg) kerran vuorokaudessa, on suurempi suhteellinen hyötyosuus (21–66 %) kuin raltegraviirin 400 mg:n lääke muodolla. Imeytymisen jälkeen näiden molempien raltegraviirin lääke muotojen systeeminen farmakokinetiikka on samanlainen. Kun raltegraviiria annettiin 1200 mg kerran vuorokaudessa, vakaan tilan aikainen AUC₀₋₂₄-arvo oli 53,7 h·µM, C_{24} oli 75,6 nM ja t_{max} -mediaani oli 1,50 h.

Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa voidaan antaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Keskeisissä tehoa ja turvallisuutta selvittelevissä tutkimuksissa raltegraviiria annettiin HIV-potilaille aterian ajoista riippumatta. Kun raltegraviiria annettiin toistuvina annoksina kohtalaisesti rasvaa sisältäneen aterian jälkeen, raltegraviirin AUC-arvo ei muuttunut kliinisesti merkittävästi: se oli 13 % suurempi kuin tyhjään mahaan annetun annoksen jälkeen. Raltegraviirin C_{12h} -arvo oli 66 % suurempi ja C_{max} oli 5 % suurempi kohtalaisesti rasvaa sisältäneen aterian jälkeen kuin tyhjään mahaan annetun annoksen jälkeen. Kun raltegraviiri annettiin runsasrasvaisen aterian jälkeen, AUC- ja C_{max} -arvo suurensivat 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 tyhjään mahaan annettuihin annoksiin verrattuna.

Raltegraviirin 600 mg:n tabletit (2 x 600 mg kerran vuorokaudessa) voidaan antaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Ruokan vaikutusta kartoittava kerta-annostutkimus osoitti, että annettaessa 1200 mg:n annoksia kerran vuorokaudessa ruokan 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-infektioituneet 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 puoliintumisaajan (~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 sappien 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. Loppuosa plasmassa tavatusta 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 ihmiselimistössä.

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_{12 h}-arvojen välisen suhteen geometrinen keskiarvo oli 1,91 (1,43, 2,55). Annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisenä hoidettaessa potilaita, joilla UGT1A1-entsyymin toiminta on heikentynyt geneettisen polymorfismin vuoksi.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Terveillä aikuisilla tehdyn lääkemuotojen vertailututkimuksen perusteella suun kautta annettun 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_{12 h}-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, genotoksisuutta, 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 genotoksisuuteen 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, naarailla 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 genotoksisuustutkimusten 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 Kestoaika

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

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ISENTRESS 25 mg purutabletit

ISENTRESS 100 mg purutabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi purutabletti sisältää 25 mg raltegraviiria (kaliumina).

Yksi purutabletti sisältää 100 mg raltegraviiria (kaliumina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan, 25 mg

Yksi purutabletti sisältää korkeintaan: 0,54 mg fruktoosia, 0,47 mg aspartaamia (E 951), 3,5 mg sakkaroosia ja 1,5 mg sorbitolia (E 420).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan, 100 mg

Yksi purutabletti sisältää korkeintaan: 1,07 mg fruktoosia, 0,93 mg aspartaamia (E 951), 7 mg sakkaroosia ja 2,9 mg sorbitolia (E 420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti

Purutabletti 25 mg

Vaaleankeltainen, pyöreä purutabletti, jossa on toisella puolella MSD:n yrityslogo ja toisella puolella merkintä ”473”.

Purutabletti 100 mg

Vaalean oranssi, soikea purutabletti, jonka molemmilla puolilla on jakouurre. Tablet in toisella puolella on MSD:n yrityslogo ja merkintä ”477”, toisella puolella ei ole merkintöjä.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi 50 mg:n annoksiksi.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ISENTRESS on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa ihmisen immuunikatoviruksen (HIV-1) aiheuttaman infektion hoitoon (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).

Purutabletin enimmäisannostus on 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Koska lääkemuodoilla 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.

Pediatriset potilaat

Vähintään 11 kg painavat lapset: purutabletteja annetaan painonmukaisina annoksina enintään 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa taulukoiden 1 ja 2 ohjeiden mukaan. Purutabletteja on saatavana 25 mg:n ja jakourteisina 100 mg:n vahvuksina.

Nämä annostussuositukset perustuvat kohdassa 5.2 kuvattuihin vähäisiin tutkimustietoihin.

Taulukko 1

ISENTRESS-purutablettien suositeltu annos* vähintään 25 kg painaville lapsille

Paino (kg)	Annos	Purutablettien lukumäärä
25 – < 28	150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	1,5 x 100 mg [†] kaksi kertaa vuorokaudessa
28 – < 40	200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	2 x 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
Vähintään 40	300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	3 x 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
* Purutabletin painonmukainen annostussuositus perustuu annokseen noin 6 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).		
[†] 100 mg:n purutabletin voi jakaa yhtä suuriksi 50 mg:n annoksiksi. Tablettien puolittamista on kuitenkin pyrittävä välttämään, mikäli mahdollista.		

Vähintään 4 viikon ikäiset ja vähintään 3 kg mutta alle 25 kg painavat lapset: Painonmukainen annostus taulukon 2 ohjeiden mukaisesti.

11–20 kg painaville potilaille voidaan antaa joko purutabletteja tai oraalisuspensiota taulukon 2 ohjeiden mukaan. Oraalisuspension käyttöä voidaan jatkaa niin kauan kuin potilaan paino on alle 20 kg. Katso annostusohjeet taulukosta 2 (ks. kohta 5.1).

Taulukko 2

ISENTRESS-oraalisuspension ja purutablettien suositeltu annos* vähintään neljän viikon ikäisille ja 3–25 kg painaville pediatrialle potilaille

Paino (kg)	Annettava määrä (annos) oraalisuspensiota	Purutablettien lukumäärä
3 – < 4	2,5 ml (25 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa	
4 – < 6	3 ml (30 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa	
6 – < 8	4 ml (40 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa	
8 – < 11	6 ml (60 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa	
11 – < 14 [†]	8 ml (80 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa	3 x 25 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
14 – < 20 [†]	10 ml (100 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa	1 x 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
20 – < 25		1,5 x 100 mg [‡] kaksi kertaa vuorokaudessa
* Purutabletin ja oraalisuspension (10 ml:ssa vettä) painonmukainen annostussuositus perustuu annokseen noin 6 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).		
[†] 11–20 kg painaville lapsille voidaan antaa kumpaa tahansa lääkemuotoa. Huomautus: Purutablettia on saatavilla 25 mg ja 100 mg vahvuuksina.		
[‡] 100 mg:n purutabletin voi jakaa yhtä suuriksi 50 mg:n annoksiksi. Tablettien puolittamista on kuitenkin pyrittävä välttämään, mikäli mahdollista.		

Tietoja ei ole saatavilla ennenaikaisesti syntyneistä. ISENTRESS-valmisteen käyttöä ei suositella ennenaikaisesti syntyneille.

Potilaita on kehoitettava tulemaan vastaanotolle sovitun aikataulun mukaan, sillä ISENTRESS-annostusta on muutettava lapsen kasvaessa.

Muut saatavana olevat lääke muodot ja vahvuudet

ISENTRESS on saatavana myös 400 mg:n tablettina ja rakeina oraalisuspensiota varten. Katso lisätietoja 400 mg:n tablettien ja oraalisuspension annostuksesta näiden lääke muotojen 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.

ISENTRESS on saatavana myös 600 mg:n tablettina aikuisille ja (vähintään 40 kg painaville) lapsille. Se on tarkoitettu annettavaksi 1200 mg:n annoksina (kaksi 600 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa aiemmin hoitamattomille potilaille tai potilaille, joiden virusmäärä on pienentynyt ISENTRESSin aloitusannostuksella 400 mg kahdesti vuorokaudessa. Katso lisätietoja annostuksesta 600 mg:n tabletin valmisteyhteenvedosta.

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).

Antotapa

Suun kautta.

ISENTRESS purutabletit voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

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.

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 psyykkinen sairaus. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aikaisemmin ollut masennusta tai psyykkinen 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, alkoholinkäyttö, vaikea immuunivasteen heikkeneminen, suuri painoindeksi), osteonekroositapauksia on raportoitu erityisesti pitkälle edenneen HIV-taudin ja/tai pitkään jatkuneen retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon 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 yhdistelmähoidon (CART) aloitus laukaista tulehdusreaktion oireettomia tai residuaalisia opportunistisia patogeeneja vastaan, mikä voi aiheuttaa vakavia kliinisiä oireita tai oireiden pahenemista. Tällaisia oireita on havaittu yleensä yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistyneet ja/tai pesäkkeiset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jirovecii* (aikaisempi nimi *Pneumocystis carinii*) aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet on tutkittava ja aloitettava hoito tarvittaessa.

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

Antasidit

Raltegraviirin ja alumiinia ja magnesiumia sisältävien antasidien yhteiskäyttö pienensi raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. Raltegraviirin ja alumiinia ja/tai magnesiumia sisältävien antasidien yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Rifampisiini

Varovaisuutta on noudatettava, jos raltegraviiria annetaan yhtäaikaan uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasi (UGT) 1A1:n voimakkaiden induktoreiden (esim. rifampisiinin) kanssa. Rifampisiini pienentää raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. Muutoksen vaikutusta raltegraviirin tehoon ei tunneta. Jos kuitenkin yhteiskäyttö rifampisiinin kanssa on välttämätöntä, aikuispotilaiden raltegraviiriannoksen kaksinkertaistamista voidaan harkita.

raltegraviirin ja rifampisiinin yhteiskäytöstä alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole tutkimustietoa (ks. kohta 4.5).

Myopatia ja rabdomyolyysi

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

Vaikeat iho- ja yliherkkyyssreaktiot

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 yliherkkyyssreaktioita on raportoitu ja niille oli tunnusomaista ihottuma, yleislöydökset ja toisinaan elinten toimintahäiriöt mukaan lukien maksan vajaatoiminta. Raltegraviirin ja muiden epäilyksenalaisten lääkeaineiden käyttö on lopetettava välittömästi, jos ilmaantuu vaikeiden ihoreaktioiden tai yliherkkyyssreaktioiden 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 epäilyksenalaisten 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).

Purutabletti 25 mg

Fruktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 0,54 mg fruktoosia per tabletti. Fruktoosi voi vahingoittaa hampaita.

Sorbitoli

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 1,5 mg sorbitolia (E 420) per tabletti. Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

Aspartaami

Tämä lääkevalmiste sisältää aspartaamia (E 951). Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. Yksi 25 mg:n purutabletti sisältää korkeintaan 0,47 mg aspartaamia, mikä vastaa korkeintaan 0,05 mg fenyylialaniinia. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketoniauria.

Natrium

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

Sakkaroosi

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 3,5 mg sakkaroosia per 25 mg:n purutabletti.

Voi olla haitallinen hampaille.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Purutabletti 100 mg

Fruktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 1,07 mg fruktoosia per tabletti.

Fruktoosi voi vahingoittaa hampaita.

Sorbitoli

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 2,9 mg sorbitolia (E 420) per tabletti.

Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

Aspartaami

Tämä lääkevalmiste sisältää aspartaamia (E 951). Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. Yksi 100 mg:n purutabletti sisältää korkeintaan 0,93 mg aspartaamia, mikä vastaa korkeintaan 0,10 mg fenyylialaniinia. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria.

Natrium

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

Sakkaroosi

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 7 mg sakkaroosia per 100 mg:n purutabletti.

Voi olla haitallinen hampaille.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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 induoi CYP3A4-entsyymiä eikä estä P-glykoproteiinin välityksellä tapahtuvaa kuljetusta. Näiden tietojen perusteella raltegraviirin ei odoteta vaikuttavan näiden entsyymien tai P-glykoproteiinin substraatteja olevien lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

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

Raltegraviirin farmakokinetiikassa havaittiin huomattavia yksilöiden välisiä ja yksilökohtaisia vaihteluja.

Raltegraviirin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Yhteisvaikutustutkimuksissa raltegraviirilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta etraviriinin, maravirokin, tenofoviiridisoproksiilifumaraatin, hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden, metadonin, midatsolaamin eikä bosepreviirin farmakokinetiikkaan.

Joissakin tutkimuksissa raltegraviirin antaminen samanaikaisesti darunaviirin kanssa sai aikaan lievän vähenemisen darunaviirin pitoisuuksissa plasmassa; tämän vaikutuksen mekanismia ei tunneta. Raltegraviirin vaikutus darunaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei kuitenkaan vaikuta olevan kliinisesti merkittävä.

Muiden lääkeaineiden vaikutus raltegraviirin farmakokinetiikkaan

Koska raltegraviiri metaboloituu pääasiassa UGT1A1:n välityksellä, varovaisuutta on noudatettava, kun raltegraviiria annetaan yhtä aikaa voimakkaiden UGT1A1:n induktoreiden (esim. rifampisiinin) kanssa. Rifampisiini pienentää raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. Muutoksen vaikutusta raltegraviirin tehoon ei tunneta. Jos kuitenkin yhteiskäyttö rifampisiinin kanssa on välttämätöntä, aikuispotilaiden raltegraviiriannoksen kaksinkertaistamista voidaan harkita. Raltegraviirin ja rifampisiinin yhteiskäytöstä alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole tutkimustietoa (ks. kohta 4.4). Lääkeaineita metaboloivien entsyymien muiden voimakkaiden induktoreiden, kuten fenytoiinin ja fenobarbitaalin, vaikutusta UGT1A1:een ei tunneta. Heikompia induktoreita (esim. efavirentsiä, nevirapiinia, etraviriinia, rifabutiinia, glukokortikoideja, mäkikuismaa, pioglitatsonia) voidaan käyttää suositellun raltegraviiriannostuksen kanssa.

Samanaikainen käyttö tunnettujen voimakkaiden UGT1A1:n estäjien (esim. atatsanaviirin) kanssa voi suurentaa raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. Myös heikommät UGT1A1:n estäjät (esim. indinaviiri, sakinaviiri) voivat suurentaa raltegraviirin pitoisuutta plasmassa mutta vähemmän kuin atatsanaviiri. Myös tenofoviiridisoproksiilifumaraatti voi suurentaa raltegraviirin pitoisuutta plasmassa, mutta tämän vaikutuksen mekanismia ei tunneta (ks. taulukko 3). Kliinisissä tutkimuksissa suuri osa potilaista sai optimoidun peruslääkehoidon osana atatsanaviiria ja/tai tenofoviiridisoproksiilifumaraattia, molempia lääkkeitä, jotka suurentavat raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. Turvallisuusprofiili oli atatsanaviiria ja/tai tenofoviiridisoproksiilifumaraattia saaneilla potilailla yleisesti samanlainen kuin potilailla, jotka eivät saaneet näitä lääkkeitä. Siksi annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Raltegraviirin samanaikainen käyttö kaksiarvoisia metallikationeja sisältävien antasidien kanssa voi vähentää raltegraviirin imeytymistä kelatoinnilla, mikä johtaa raltegraviirin pitoisuuksien pienenemiseen plasmassa. Kun alumiinia ja magnesiumia sisältävää antasidia otettiin kuuden tunnin kuluessa raltegraviirin ottamisesta, raltegraviirin pitoisuus plasmassa pieneni merkittävästi. Siksi raltegraviirin ja alumiinia ja/tai magnesiumia sisältävien antasidien yhteiskäyttöä ei suositella. Raltegraviirin ja kalsiumkarbonaattia sisältävän antasidin yhteiskäyttö pienensi raltegraviirin pitoisuuksia plasmassa; tätä interaktiota ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkitseväenä. Siksi annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos raltegraviiria annetaan samanaikaisesti kalsiumkarbonaattia sisältävien antasidien kanssa.

Raltegraviirin samanaikainen käyttö muiden mahan happamuutta vähentävien lääkkeiden (esim. omepratsolin ja famotidiinin) kanssa voi lisätä raltegraviirin imeytymisnopeutta ja johtaa raltegraviirin pitoisuuksien suurenemiseen plasmassa (ks. taulukko 3). Vaiheen III tutkimusten potilailla, jotka käyttivät protonipumpun estäjiä tai H₂-salpaajia, turvallisuusprofiilit olivat samankaltaiset kuin potilailla, jotka eivät käyttäneet näitä antasidieja. Sen vuoksi annostusta ei tarvitse muuttaa käytettäessä samanaikaisesti protonipumpun estäjiä tai H₂-salpaajia.

Kaikissa yhteisvaikutustutkimuksissa on ollut mukana vain aikuisia.

Taulukko 3

Aikuisilla todettuja 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)	raltegraviirin AUC ↑ 41 % raltegraviirin C _{12 h} ↑ 77 % raltegraviirin C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1:n esto)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
tipranaviiri/ritonaviiri (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↓ 24 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 55 % raltegraviirin C _{max} ↓ 18 % (UGT1A1:n induktio)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
<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 ei tarvitse muuttaa.
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 tai etraviriinin annosta ei tarvitse muuttaa.
<i>Nukleosidi- ja nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät</i>		
tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (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 tai tenofoviiridisoproksiilifumaraatin annosta ei tarvitse muuttaa.
<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 tai maravirokin annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet käyttöaiheen mukaan	Yhteisvaikutus (mekanismi, jos tunnettu)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
HEPATIITTI C -VIRUSLÄÄKKEET		
<i>NS3/4A proteaasin estäjät (PI)</i>		
bosepreviiri (raltegraviiri 400 mg kerta-annoksena)	raltegraviiri AUC ↑ 4 % raltegraviiri C _{12 h} ↓ 25 % raltegraviiri C _{max} ↑ 11 % (yhteisvaikutuksen mekanismi tuntematon)	Raltegraviirin 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 kaksinkertaistamista (ks. kohta 4.4).
UNILÄÄKKEET		
midatsolaami (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	midatsolaamin AUC ↓ 8 % midatsolaamin C _{max} ↑ 3 %	Raltegraviirin 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.
METALLIKATIONEJA SISÄLTÄVÄT ANTASIDIT		
alumiini- ja magnesiumhydroksidia sisältävät antasidit (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↓ 49 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 63 % raltegraviirin C _{max} ↓ 44 % <u>2 tuntia ennen raltegraviiria</u> raltegraviirin AUC ↓ 51 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 56 % raltegraviirin C _{max} ↓ 51 % <u>2 tuntia raltegraviirin jälkeen</u> raltegraviirin AUC ↓ 30 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 57 % raltegraviirin C _{max} ↓ 24 % <u>6 tuntia ennen raltegraviiria</u> raltegraviirin AUC ↓ 13 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 50 % raltegraviirin C _{max} ↓ 10 % <u>6 tuntia raltegraviirin jälkeen</u> raltegraviirin AUC ↓ 11 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 49 % raltegraviirin C _{max} ↓ 10 % (metallikationien kelatointi)	Alumiinia ja magnesiumia sisältävät antasidit pienentävät raltegraviirin pitoisuuksia plasmassa. Raltegraviirin ja alumiinia ja/tai magnesiumia sisältävien antasidien yhteiskäyttöä ei suositella.

Lääkkeet käyttöaiheen mukaan	Yhteisvaikutus (mekanismi, jos tunnettu)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
kalsiumkarbonaattia sisältävät antasidit (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↓ 55 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 32 % raltegraviirin C _{max} ↓ 52 % (metallikationien kelatointi)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
Muut METALLIKATIONIT		
Rautasuolat	Odotettu: Raltegraviirin AUC ↓ (metallikationien kelatointi)	Samanaikaisesti annettuna rautasuolujen odotetaan pienentävän raltegraviirin pitoisuuksia plasmassa; rautasuolujen annostelu vähintään kaksi tuntia raltegraviirin annostelusta saattaa rajoittaa tätä vaikutusta.
H2-RESEPTORIN SALPAAJAT JA PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT		
omepratsoli (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↑ 37 % raltegraviirin C _{12 h} ↑ 24 % raltegraviirin C _{max} ↑ 51 % (lisääntynyt liukoisuus)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
famotidiini (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↑ 44 % raltegraviirin C _{12 h} ↑ 6 % raltegraviirin C _{max} ↑ 60 % (lisääntynyt liukoisuus)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET		
etinyyliestradioli norelgestromiini (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	etinyyliestradiolin AUC ↓ 2 % etinyyliestradiolin C _{max} ↑ 6 % norelgestromiinin AUC ↑ 14 % norelgestromiinin C _{max} ↑ 29 %	Raltegraviirin tai hormonaalisten (estrogeeni- ja/tai progesteronipohjaisten) ehkäisyvalmisteiden annostusta ei tarvitse muuttaa.
OPIOIDIANALGEETIT		
metadoni (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	metadonin AUC ↔ metadonin C _{max} ↔	Raltegraviirin tai metadonin annosta ei tarvitse muuttaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja raltegraviiripurutablettien käytöstä raskaana oleville naisille. Laajat tiedot (yli 1000 raskauden seurannasta) raskaana olevien naisten raltegraviirialtistuksesta (400 mg kahdesti vuorokaudessa) ensimmäisellä raskauskolmanneksella eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1000 raskauden seurannasta) raskaana olevien naisten raltegraviirialtistuksesta (400 mg kahdesti vuorokaudessa) toisella ja/tai kolmannella raskauskolmanneksella eivät viittaa fetaalisen tai neonataalisen toksisuuden kasvaneeseen riskiin.

Raltegraviiripurutabletteja voidaan antaa raskauden aikana vain, jos hoidon odotettavissa oleva hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran. Ks. annossuositukset kohdasta 4.2.

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

Raltegraviiri/metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon siinä määrin, että vaikutukset rintaruokituille vastasyntyneille/imeväisille ovat todennäköisiä. 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.

On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä 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 koneidenkäyttökykyyn

Raltegraviiria sisältävien hoito-ohjelmien aikana joillakin potilailla on esiintynyt heitehuimausta. Heitehuimaus voi vaikuttaa joidenkin potilaiden ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (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 tenofoviiridisoprosiilifumaraatin kanssa 96 viikon ajan. Katso kohta 5.1.

Hoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky, pahoinvointi ja vatsakipu. Yleisin raportoitu vakava haittavaikutus oli immuunireaktiatio-oireyhtymä ja ihottuma. Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksista johtuneita raltegraviirihoitoon keskeyttämisistä 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	heikentynyt ruokahalu
	melko harvinainen	kuihtuminen, diabetes mellitus, dyslipidemia, hyperkolesterolemia, hyperglykemia, hyperlipidemia, hallitsematon ylänsyöminen, lisääntynyt ruokahalu, runsas juominen, kehon rasvakudoksen häiriö
Psykkiset häiriöt	yleinen	poikkeavat unet, unettomuus, painajaisunet, poikkeava käyttäytyminen, masennus,
	melko harvinainen	psykkinen häiriö, itsemurhayritys, ahdistuneisuus, sekavuustila, masentunut mieliala, vakava masennus, katkonainen yöuni, mielialan muutos, paniikkikohtaus, unihäiriöt, itsetuhoajatukset, itsetuhoinen käyttäytyminen (erityisesti potilailla, joilla on aiemmin ollut psyykkisiä sairauksia)
Hermosto	yleinen	heitehuimaus, päänsärky, psykomotorinen hyperaktiivisuus
	melko harvinainen	muistinmenetykset, 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	kiertohuimaus
	melko harvinainen	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 kudos	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, lääkeainehottuma, 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, rhabdomyolyyysi
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

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset Raltegraviiri (yksinään tai yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa)
Tutkimukset	yleinen	alaniiniaminotransferaasiarvo kohonnut, epätyypillisiä lymfosyyttejä, aspartaattiaminotransferaasiarvo kohonnut, veren triglyseridiarvot kohonneet, lipaasiarvo kohonnut, kohonnut haimaperäisen amylaasin pitoisuus veressä
	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 glukosipitoisuus suurentunut, veren ureatyppiarvo kohonnut, kreatiinikinaasiarvo kohonnut, verenglukoosin paastoarvo kohonnut, glukosia virtsassa, HDL-pitoisuus suurentunut, INR-arvo kohonnut, LDL-pitoisuus suurentunut, trombosyyttimäärä pienentynyt, punasoluja virtsassa, vyötärön ympärys suurentunut, painonnousu, valkosolumäärä pienentynyt
Vammat ja myrkytykset	melko harvinainen	tahaton yliannos

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Syöpäsairauksia raportoitiin aikaisemmin hoidetuilla ja hoitamattomilla potilailla, joille aloitettiin raltegraviirihoito yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa. Spesifiset syövät olivat tyypiltään ja yleisyydeltään vaikeaa immuunivajasta 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 rابدomyolyysiä on raportoitu. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aikaisemmin ollut myopatia tai rابدomyolyysi 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 yhdistelmähoidon (CART) aloitus laukaista tulehdusreaktion oireettomia tai residuaalisia opportunistisia infektoita vastaan. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluva ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmentua 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 kausaliitteit) 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

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 yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Näistä 126 potilaasta 96 sai suositeltua raltegraviiriannostusta.

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 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

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 tukihoito. 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: Systeemiset viruslääkkeet, Integraasin estäjät, ATC-koodi: J05AJ01.

Vaikutusmekanismi

Raltegraviiri on HIV-integraasientsyymiin estäjä, joka tehoaa ihmisen immuunikatovirukseen (HIV-1) estämällä integraasin avulla tapahtuvan viruksen DNA-jakson liittymisen isäntäsolun DNA:han (strand transfer). Raltegraviiri estää integraasin katalyyysitoimintaa. 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 (IC_{95}) (verrattuna lääkitsemättömään viruksella infektoiduun viljelmään) ihmisen T-lymfosyyttien viljelmissä, jotka oli infektoidu solulinjaan adaptoidulla HIV-1-viruksen H9IIIB-variantilla. Lisäksi raltegraviiri esti viruksen replikaation mitogeeneilla aktivoitujen ihmisen perifeerisen veren mononukleaaristen solujen viljelmissä, jotka oli infektoidu HIV-1:n erilaisilla primaarisilla kliinisillä isolaateilla, joihin kuului myös viiden muun alatyypin kuin B-alatyypin isolaatteja ja käänteiskopioijaentsyymiin estäjille ja proteaasinestäjille resistenttejä isolaatteja. Yhden syklin infektiotutkimuksissa (single-cycle infection assay) raltegraviiri esti infektiota 23 HIV-isolaatilla, jotka edustivat viittä muuta alatyypistä kuin B-alatyypistä ja viittä kiertävää rekombinantia muotoa, ja IC_{50} -arvot olivat 5–12 nM.

Resistenssi

Useimmat virukset, jotka eristettiin potilailta sen jälkeen kun raltegraviirihoito oli osoittautunut tehottomaksi, olivat huomattavan resistenttejä raltegraviirille, mikä johtui kahden tai useamman mutaation ilmaantumisesta integraasissa. Useimmissa 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 integraasientsyymien 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 analyysihin kahdesta satunnaistetusta kaksoissokkoutetusta lumevertailututkimuksesta (BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2, tutkimukset 018 ja 019), joissa oli mukana aikaisemmin retroviruslääkkeitä saaneita HIV-1-infektoituneita aikuispotilaita, ja 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.

Teho

Aikaisemmin hoitoa 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 4 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 4
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)

[†] 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 tehottomiksi, 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

SWITCHMRK 1- & 2 -tutkimuksissa (tutkimukset 032 & 033) arvioitiin HIV-infektoituneita potilaita, jotka saivat estolääkityksenä (seulonassa 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

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 emtricitabiinin (+) tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa aikaisemmin hoitamattomille HIV-infektoituneille potilaille, joiden HIV-RNA-määrä oli > 5000 kopiota/ml. Satunnaistaminen ositettiin HIV-RNA-seulontatuloksen ($\leq$ 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 raltegraviirihoitoa (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 5 esitetään viikon 48 ja viikon 240 tulokset STARTMRK-tutkimuksesta, jossa raltegraviiria annettiin suositeltuina annoksina 400 mg kahdesti vuorokaudessa.

Taulukko 5
Tehoa kuvaavat tulokset viikoilla 48 ja 240

STARTMRK-tutkimus	Viikko 48		Viikko 240	
Parametri	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 alatyypit 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 alatyypit 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)

[†] Ennen aikaisesti keskeyttäneiden potilaita käsitellään keskeyttämisestä lähtien hoitotahon 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 prosentiosuuksiin < 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 emtritsitabiinin (+) tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa.

Pediatriset potilaat

2–18-vuotiaat lapset ja nuoret

IMPACT P1066 on vaiheen I/II avoin monikeskustutkimus, jonka tarkoituksena on arvioida raltegraviirin farmakokineettistä profiilia, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa lasten HIV-infektion hoidossa. Tutkimukseen otettiin mukaan 126 aikaisemmin hoitoa saanutta 2–18-vuotiaasta lasta ja nuorta. Potilaat ositettiin iän mukaan siten, että ensimmäisinä otettiin mukaan nuoret ja sen jälkeen lapset. Potilaat saivat joko 400 mg:n tabletteja (6–18-vuotiaat) tai purutabletteja (2-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin). Raltegraviiria annettiin yhdessä optimoidun perushoito-ohjelman kanssa.

Alussa oli annoksenmääritysvaihe, johon kuului tehostettu farmakokineettinen arviointi. Annoksen valinta perustui saman raltegraviiripitoisuuden ja jännöspitoisuuden saavuttamiseen plasmassa kuin aikuisilla sekä hyväksyttävään lyhytaikaiseen turvallisuuteen. Annoksen valitsemisen jälkeen otettiin mukaan lisää potilaita pitkäaikaisen turvallisuuden, siedettävyyden ja tehon arviointia varten. Tutkimukseen otetuista 126 potilaasta 96 sai suositeltua raltegraviiriannostusta (ks. kohta 4.2).

Taulukko 6

Ominaisuudet lähtötilanteessa ja tehoa mittaavat tulokset viikoilla 24 ja 48 IMPAACT P1066 -tutkimuksessa (2–18-vuotiaat)

Parametri	Lopullista annosta saaneet potilaat	
	N = 96	
Demografiset tiedot		
Ikä (vuotta), mediaani [vaihteluväli]	13 [2–18]	
Miessukupuoli	49 %	
Etninen tausta		
Valkoihoisia	34 %	
Mustaihoisia	59 %	
Lähtötilanne		
Plasman HIV-1-RNA-määrä (log ₁₀ kopiota/ml), keskiarvo [vaihteluväli]	4,3 [2,7–6]	
CD4-solumäärä (solua/mm ³), mediaani [vaihteluväli]	481 [0–2361]	
CD4-prosenttiosuus, mediaani [vaihteluväli]	23,3 % [0–44]	
HIV-1-RNA-määrä > 100 000 kopiota/ml	8 %	
CDC:n HIV-luokka B tai C	59 %	
Aikaisempi retroviruslääkkeiden käyttö lääkeryhmittäin		
NNRTI-valmisteet	78 %	
Proteaasin estäjät	83 %	
Hoitovaste	Viikolla 24	Viikolla 48
HIV-RNA-määrä laski ≥ 1 log ₁₀ lähtötasosta tai tasolle < 400 kopiota/ml	72 %	79 %
HIV-RNA-määrä laski tasolle < 50 kopiota/ml	54 %	57 %
CD4-solumäärän (%) suureneminen lähtöarvosta, keskiarvo	119 solua/mm ³ (3,8 %)	156 solua/mm ³ (4,6 %)

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

IMPAACT P1066 -tutkimukseen otettiin myös vähintään 4 viikon mutta alle 2 vuoden ikäisiä imeväisiä ja leikki-ikäisiä HIV-infektoituneita lapsia, jotka olivat aikaisemmin saaneet retroviruslääkkeitä profylaktisesti ehkäisemään viruksen tarttumista äidistä lapseen ja/tai retroviruslääkkeiden yhdistelmää HIV-infektion hoitoon. Raltegraviiri annettiin oraalisuspensionaa ateria-ajoista riippumatta yhdessä optimoidun perushoito-ohjelman kanssa, johon kuului lopinaviiri ja ritonaviiri kahdella kolmasosalla potilaista.

Taulukko 7

Ominaisuudet lähtötilanteessa ja tehoa mittaavat tulokset viikoilla 24 ja 48 IMPAACT P1066 -tutkimuksessa (4 viikon iästä alle 2 vuoden ikään)

Parametri	N = 26	
Demografiset tiedot		
Ikä (viikkoa), mediaani [vaihteluväli]	28 [4–100]	
Miessukupuoli	65 %	
Etninen tausta		
Valkoihoisia	8 %	
Mustaihoisia	85 %	
Lähtötilanne		
Plasman HIV-1-RNA-määrä (log ₁₀ kopiota/ml), keskiarvo [vaihteluväli]	5,7 [3,1–7]	
CD4-solumäärä (solua/mm ³), mediaani [vaihteluväli]	1400 [131–3648]	
CD4-prosenttiosuus, mediaani [vaihteluväli]	18,6 % [3,3–39,3]	
HIV-1-RNA-määrä > 100 000 kopiota/ml	69 %	
CDC:n HIV-luokka B tai C	23 %	
Aikaisempi retroviruslääkkeiden käyttö lääkeryhmittäin		
NNRTI-valmisteet	73 %	
NRTI-valmisteet	46%	
Proteaasin estäjät	19 %	
Hoitovaste	Viikolla 24	Viikolla 48
HIV-RNA-määrä laski ≥ 1 log ₁₀ lähtötasosta tai tasolle < 400 kopiota/ml	91 %	85 %
HIV-RNA-määrä laski tasolle < 50 kopiota/ml	43 %	53 %
CD4-solumäärän (%) suureneminen lähtöarvosta, keskiarvo	500 solua/mm ³ (7,5 %)	492 solua/mm ³ (7,8 %)
Virologisesti tehoton hoito	Viikolla 24	Viikolla 48
Ei hoitovastetta	0	0
Virusmäärä lisääntyi uudelleen (rebound-ilmiö)	0	4
Potilaita, joilla genotyyppi tiedossa*	0	2

*Yhdellä potilaalla oli mutaatio kohdassa 155.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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 $C_{12\text{ h}}$ -arvo viittaa vähäiseen kumuloitumiseen. Raltegraviirin absoluuttista hyötyosuutta ei ole määritetty.

Raltegraviiri voidaan antaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Keskeisissä tehoa ja turvallisuutta selvittelevissä tutkimuksissa 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 tyhjään mahaan annetun annoksen jälkeen. Raltegraviirin $C_{12\text{ h}}$ -arvo oli 66 % suurempi ja $C_{\max}$ oli 5 % suurempi kohtalaisesti rasvaa sisältäneen aterian jälkeen kuin tyhjään mahaan annetun annoksen

jälkeen. Kun raltegraviiri annettiin runsasrasvaisen aterian jälkeen, AUC- ja $C_{\max}$ -arvo suurenevät 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 tyhjään mahaan annettuihin annoksiin verrattuna.

Raltegraviirin farmakokineetiikassa 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 puoliintumisaajan (~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. Loppuosa plasmassa tavatusta radioaktiivisuudesta johtui raltegraviiriglukuronidista. Tutkimukset, joissa käytetään isoentsyymiselektiivisiä kemiallisia estäjiä ja cDNA:ta ilmentäviä UDP-glukuronosyyli transferaaseja (UGT), osoittavat, että UGT1A1 on tärkein raltegraviiriglukuronidin muodostumisesta vastaava entsyymi. Tiedot osoittavat, että UGT1A1-välitteinen glukuronidaatio on raltegraviirin tärkein poistumistie ihmiselimistössä.

UGT1A1-polymorfismi

Verrattaessa 30 tutkimushenkilöä, joilla oli *28/*28-genotyyppi, 27 tutkimushenkilöön, joilla oli villin tyypin 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 tarpeellisenä hoidettaessa potilaita, joilla UGT1A1-entsyymin toiminta on heikentynyt geneettisen polymorfismin vuoksi.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Terveillä aikuisilla tehdyn lääkemuotojen vertailututkimuksen perusteella suun kautta annettun 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 farmakokineetiikkaan, ja purutabletti voidaan antaa ateria-ajoista riippumatta. Ruoan vaikutusta oraalisuspensioon ei tutkittu.

Taulukossa 8 on esitetty 400 mg tablettien, purutablettien ja oraalisuspension farmakokineettiset parametrit painon mukaan.

Taulukko 8

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 kaksi kertaa vuorokaudessa	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Purutabletti	Painonmukainen annos, ks. taulukko 1	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 – < 25 kg	Purutabletti	Painonmukainen annos, ks. taulukko 2	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 – < 20 kg	Oraalisuspensio	Painonmukainen annos, ks. annostustaulukko 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 terveillä potilailla ja potilailla, joilla on HIV-1-infektio tutkitussa ikäryhmässä (19–84-vuotiaita; hyvin vähän yli 65-vuotiaita).

Sukupuoli, etninen tausta ja painoindeksi

Sukupuoleen, etniseen taustaan tai painoindeksiin (BMI) liittyviä kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä eroja ei esiintynyt aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

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. kohta 4.2). Ei tiedetä, missä määrin raltegraviiri poistuu dialyysissä, joten sitä ei pidä antaa ennen dialyysia.

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. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Raltegraviirin prekliiniset toksisuustutkimukset, joihin kuuluu farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, 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 genotoksisuuteen 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, naaraila 400 mg/kg/vrk ja uroksilla 250 mg/kg/vrk, systeeminen altistus vastasi kliinisen annostuksen (400 mg kahdesti 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 (400 mg kahdesti vuorokaudessa) aikaansaamaa altistusta. Mutageenisuutta ja klastogeenisuutta arvioivien tavanomaisten genotoksisuustutkimusten 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 (400 mg kahdesti vuorokaudessa) aikaansaamaan altistukseen verrattuna. Yksilönkehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu, kun altistus oli AUC_{0-24 h}-arvon perusteella 3,4-kertainen ihmisille suositellun annostuksen (400 mg kahdesti vuorokaudessa) aikaansaamaan altistukseen verrattuna. Vastaavia muutoksia ei havaittu kaniineilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Purutabletti 25 mg

- Hydroksipropyyliselluloosa
- Sukraloosi
- Sakkariininaatrium
- Natriumsitraattidihydraatti
- Mannitoli (E 421)
- Monoammoniumglykyrritsinaatti
- Sorbitoli (E 420)
- Fruktuosi
- Banaaniaromi
- Appelsiiniaromi
- Maun peittävä aromi
- Aspartaami (E 951)
- Sakkaruosi
- Krospovidoni, tyyppi A
- Natriumstearyylifumaraatti
- Magnesiumstearaatti
- Hypromelloosi 2910/6cP
- Makrogoli/PEG 400

- Etyyliselluloosa 20 cP
- Ammoniumhydroksidi
- Keskipitkäketjuiset triglyseridit
- Öljyhappo
- Keltainen rautaoksidi

Purutabletti 100 mg

- Hydroksipropyyliselluloosa
- Sukraloosi
- Sakkariinatrium
- Natriumsitraattidihydraatti
- Mannitoli (E 421)
- Monoammoniumglykyrritsinaatti
- Sorbitoli (E 420)
- Fruktoosi
- Banaaniaromi
- Appelsiiniaromi
- Maun peittävä aromi
- Aspartaami (E 951)
- Sakkarooosi
- Krospovidoni, tyyppi A
- Natriumstearyylifumaraatti
- Magnesiumstearaatti
- Hypromelloosi 2910/6cP
- Makrogoli/PEG 400
- Etyyliselluloosa 20 cP
- Ammoniumhydroksidi
- Keskipitkäketjuiset triglyseridit
- Öljyhappo
- Punainen rautaoksidi
- Keltainen rautaoksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Polyeteenipurkki (HDPE), jossa on polypropyleenistä valmistettu turvasuljin, sisäsinetti sekä silikageeliä kuivatusaineena: 60 tablettia.

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ISENTRESS 100 mg rakeet oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää 100 mg raltegraviiria (kaliumina). Käyttövalmiin oraalisuspension lääkeainepitoisuus on 10 mg/ml.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi annospussi sisältää korkeintaan: 0,5 mg fruktoosia, 1,5 mg sorbitolia ja 4,7 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet oraalisuspensiota varten

Valkoinen tai luonnonvalkoinen rakeinen jauhe, jossa voi olla keltaisia tai vaalean- tai kellanruskeita hiukkasia, kertakäyttöisessä annospussissa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ISENTRESS on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa ihmisen immuunikatoviruksen (HIV-1) aiheuttaman infektion hoitoon (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).

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

Vastasyntyneet, imeväiset ja leikki-ikäiset lapset

Painonmukainen annostus syntymästä alkaen taulukon 1 ja 2 ohjeiden mukaan. Rakeita oraalisuspensiota varten voidaan käyttää niin kauan kuin potilaan paino on alle 20 kg.

11–20 kg painaville potilaille voidaan antaa joko oraalisuspensiota tai purutabletteja taulukon 1 ohjeiden mukaan (ks. kohta 5.2). Katso lisätietoja annostuksesta purutablettien valmisteyhteenvedosta. 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.

Taulukko 1

ISENTRESS-oraalisuspension ja purutablettien suositeltu annos* vähintään 4 viikon ikäisille ja 3–25 kg painaville pediatriksille potilaille

Paino (kg)	Annettava määrä (annos) oraalisuspensiota	Purutablettien lukumäärä
3 –< 4	2,5 ml (25 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa	
4 –< 6	3 ml (30 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa	
6 –< 8	4 ml (40 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa	
8 –< 11	6 ml (60 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa	
11 –< 14 [†]	8 ml (80 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa	3 x 25 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
14 –< 20 [†]	10 ml (100 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa	1 x 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
20 –< 25		1,5 x 100 mg [‡] kaksi kertaa vuorokaudessa
* Purutabletin ja oraalisuspension (10 ml:ssa vettä) painonmukainen annostussuositus perustuu annokseen noin 6 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).		
[†] 11–20 kg painaville lapsille voidaan antaa kumpaa tahansa lääkeainetta. Huomautus: Purutablettia on saatavilla 25 mg ja 100 mg vahvuuksina.		
[‡] 100 mg:n purutabletin voi jakaa yhtä suuriksi 50 mg:n annoksiksi. Tablettien puolittamista on kuitenkin pyrittävä välttämään, mikäli mahdollista.		

Taulukko 2

ISENTRESS-oraalisuspension suositeltu annos täysiaikaisina syntyneille (syntymästä 4 viikon ikäisille [28 päivää]*)

Huom: Jos äiti on ottanut ISENTRESS-valmistetta 2–24 tuntia ennen synnytystä, imeväisen ensimmäinen annos on annettava 24–48 tunnin kuluessa syntymästä.

Paino (kg)	Annettava määrä (annos) oraalisuspensiota
Syntymästä 1 viikon ikään – annos kerran vuorokaudessa[†]	
2 –< 3	0,4 ml (4 mg) kerran vuorokaudessa
3 –< 4	0,5 ml (5 mg) kerran vuorokaudessa
4 –< 5	0,7 ml (7 mg) kerran vuorokaudessa
1 viikon iästä 4 viikon ikään – annos kaksi kertaa vuorokaudessa[‡]	
2 –< 3	0,8 ml (8 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa
3 –< 4	1 ml (10 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa
4 –< 5	1,5 ml (15 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa
*Tietoja ei ole saatavilla ennenaikaisesti syntyneistä. ISENTRESS-valmisteen käyttöä ei suositella ennenaikaisesti syntyneille.	
[†] Annossuositukset perustuvat annokseen noin 1,5 mg/kg/annos.	
[‡] Annossuositukset perustuvat annokseen noin 3 mg/kg/annos.	

Oraalisuspension enimmäisannos on 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Yksi kertakäyttöinen annospussi sisältää 100 mg raltegraviiria, joka sekoitetaan 10 ml:aan vettä. Näin saadun valmiin suspension lopullinen lääkeainepitoisuus on 10 mg/ml (ks. kohta 6.6).

Potilaita on kehoitettava tulemaan vastaanotolle sovitun aikataulun mukaan, sillä ISENTRESS-annostusta on muutettava lapsen kasvaessa.

Muut saatavana olevat lääke muodot ja vahvuudet:

ISENTRESS on saatavana myös 400 mg:n tablettina aikuisille, nuorille ja vähintään 25 kg painaville lapsille, jotka pystyvät nielemään tabletin. Jos potilas painaa vähintään 25 kg mutta ei pysty nielemään tablettia, harkitaan purutablettien käyttöä. Katso lisätietoja 400 mg:n tablettien ja purutablettien annostuksesta näiden lääke muotojen valmisteyhteenvedoista.

ISENTRESS on saatavana myös 600 mg:n tablettina aikuisille ja (vähintään 40 kg painaville) lapsille. Se on tarkoitettu annettavaksi 1200 mg:n annoksina (kaksi 600 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa aiemmin hoitamattomille potilaille tai potilaille, joiden virusmäärä on pienentynyt ISENTRESSin aloitusannostuksella 400 mg kahdesti vuorokaudessa. Katso lisätietoja annostuksesta 600 mg:n tabletin valmisteyhteenvedosta.

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).

Antotapa

Suun kautta.

ISENTRESS-oraalisuspensio voidaan antaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

Katso kohdasta 6.6 yksityiskohtaiset ohjeet suspension valmistamisesta ja antamisesta.

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.

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 yhdistelmähoidon yhteydessä. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

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

Antasidit

Raltegraviirin ja alumiinia ja magnesiumia sisältävien antasidien yhteiskäyttö pienensi raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. Raltegraviirin ja alumiinia ja/tai magnesiumia sisältävien antasidien yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Rifampisiini

Varovaisuutta on noudatettava, jos raltegraviiria annetaan yhtäaikaan uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasi (UGT) 1A1:n voimakkaiden induktoreiden (esim. rifampisiinin) kanssa. Rifampisiini pienentää raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. Muutoksen vaikutusta raltegraviirin tehoon ei tunneta. Jos kuitenkin yhteiskäyttö rifampisiinin kanssa on välttämätöntä, aikuispotilaiden raltegraviiriannoksen kaksinkertaistamista voidaan harkita. Raltegraviirin ja rifampisiinin yhteiskäytöstä alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole tutkimustietoa (ks. kohta 4.5).

Myopatia ja rabdomyolyysi

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

Vaikeat iho- ja yliherkkyyssreaktiot

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 yliherkkyyssreaktioita on raportoitu ja niille oli tunnusomaista ihottuma, yleislöydökset ja toisinaan elinten toimintahäiriöt mukaan lukien maksan vajaatoiminta. Raltegraviirin ja muiden epäilyksenalaisten lääkeaineiden käyttö on lopetettava välittömästi, jos ilmaantuu vaikeiden ihoreaktioiden tai yliherkkyyssreaktioiden 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 epäilyksenalaisten 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).

Fruktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 0,5 mg fruktoosia per annospussi. Fruktoosi voi vahingoittaa hampaita.

Sakkaroosi

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 4,7 mg sakkaroosia per annospussi. Sakkaroosi voi olla haitallinen hampaille. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukooosi-galaktoosi-imetyymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Sorbitoli

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 1,5 mg sorbitolia (E 420) per annospussi. Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

eikä estä P-glykoproteiinin välityksellä tapahtuvaa kuljetusta. Näiden tietojen perusteella raltegraviiriin ei odoteta vaikuttavan näiden entsyymien tai P-glykoproteiinin substraatteja olevien lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

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

Raltegraviirin farmakokinetiikassa havaittiin huomattavia yksilöiden välisiä ja yksilökohtaisia vaihteluja.

Raltegraviirin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Yhteisvaikutustutkimuksissa raltegraviirilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta etraviriinin, maravirokin, tenofoviiridisoproksiilifumaraatin, hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden, metadonin, midatsolaamin eikä bosepreviirin farmakokinetiikkaan.

Joissakin tutkimuksissa raltegraviirin antaminen samanaikaisesti darunaviirin kanssa sai aikaan lievän vähenemisen darunaviirin pitoisuuksissa plasmassa; tämän vaikutuksen mekanismeja ei tunneta. Raltegraviirin vaikutus darunaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei kuitenkaan vaikuta olevan kliinisesti merkittävä.

Muiden lääkeaineiden vaikutus raltegraviirin farmakokinetiikkaan

Koska raltegraviiri metaboloituu pääasiassa UGT1A1:n välityksellä, varovaisuutta on noudatettava, kun raltegraviiria annetaan yhtä aikaa voimakkaiden UGT1A1:n induktoreiden (esim. rifampisiinin) kanssa. Rifampisiini pienentää raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. Muutoksen vaikutusta raltegraviirin tehoon ei tunneta. Jos kuitenkin yhteiskäyttö rifampisiinin kanssa on välttämätöntä, aikuispotilaiden raltegraviiriannoksen kaksinkertaistamista voidaan harkita. Raltegraviirin ja rifampisiinin yhteiskäytöstä alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole tutkimustietoa (ks. kohta 4.4). Lääkeaineita metaboloivien entsyymien muiden voimakkaiden induktoreiden, kuten fenytoiinin ja fenobarbitaalin, vaikutusta UGT1A1:een ei tunneta. Heikompia induktoreita (esim. efavirentsiä, nevirapiinia, etraviriinia, rifabutiinia, glukokortikoideja, mäkikuismaa, pioglitatsonia) voidaan käyttää suositellun raltegraviiriannostuksen kanssa.

Samanaikainen käyttö tunnettujen voimakkaiden UGT1A1:n estäjien (esim. atatsanaviirin) kanssa voi suurentaa raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. Myös heikommät UGT1A1:n estäjät (esim. indinaviiri, sakinaviiri) voivat suurentaa raltegraviirin pitoisuutta plasmassa mutta vähemmän kuin atatsanaviiri. Myös tenofoviiridisoproksiilifumaraatti voi suurentaa raltegraviirin pitoisuutta plasmassa, mutta tämän vaikutuksen mekanismeja ei tunneta (ks. taulukko 3). Kliinisissä tutkimuksissa suuri osa potilaista sai optimoidun peruslääkehoidon osana atatsanaviiria ja/tai tenofoviiridisoproksiilifumaraattia, molempia lääkeaineita, jotka suurentavat raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. Turvallisuusprofiili oli atatsanaviiria ja/tai tenofoviiridisoproksiilifumaraattia saaneilla potilailla yleisesti samanlainen kuin potilailla, jotka eivät saaneet näitä lääkeaineita. Siksi annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Raltegraviirin samanaikainen käyttö kaksiarvoisia metallikationeja sisältävien antasidien kanssa voi vähentää raltegraviirin imeytymistä kelatoinnilla, mikä johtaa raltegraviirin pitoisuuksien pienenemiseen plasmassa. Kun alumiinia ja magnesiumia sisältävää antasidia otettiin kuuden tunnin kuluessa raltegraviirin ottamisesta, raltegraviirin pitoisuus plasmassa pieneni merkittävästi. Siksi raltegraviirin ja alumiinia ja/tai magnesiumia sisältävien antasidien yhteiskäyttöä ei suositella. Raltegraviirin ja kalsiumkarbonaattia sisältävän antasidin yhteiskäyttö pienensi raltegraviirin pitoisuuksia plasmassa; tätä interaktiota ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkitseväenä. Siksi annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos raltegraviiria annetaan samanaikaisesti kalsiumkarbonaattia sisältävien antasidien kanssa.

Raltegraviirin samanaikainen käyttö muiden mahan happamuutta vähentävien lääkkeiden (esim. omepratsolin ja famotidiinin) kanssa voi lisätä raltegraviirin imeytymisnopeutta ja johtaa raltegraviirin

pitoisuuksien suurenemiseen plasmassa (ks. taulukko 3). Vaiheen III tutkimusten potilailla, jotka käyttivät protonipumpun estäjiä tai H₂-salpaajia, turvallisuusprofiilit olivat samankaltaiset kuin potilailla, jotka eivät käyttäneet näitä antasideja. Sen vuoksi annostusta ei tarvitse muuttaa käytettäessä samanaikaisesti protonipumpun estäjiä tai H₂-salpaajia.

Kaikissa yhteisvaikutustutkimuksissa on ollut mukana vain aikuisia.

Taulukko 3

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)	raltegraviirin AUC ↑ 41 % raltegraviirin C _{12 h} ↑ 77 % raltegraviirin C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1:n esto)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
tipranaviiri/ritonaviiri (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↓ 24 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 55 % raltegraviirin C _{max} ↓ 18 % (UGT1A1:n induktio)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
<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 ei tarvitse muuttaa.
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 tai etraviriinin annosta ei tarvitse muuttaa.
<i>Nukleosidi- ja nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät</i>		
tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (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 tai tenofoviiridisoproksiilifumaraatin annosta ei tarvitse muuttaa.

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 tai maravirokin annosta ei tarvitse muuttaa.
HEPATIITTI C -VIRUSLÄÄKKEET		
<i>NS3/4A proteaasin estäjät (PI)</i>		
bosepreviiri (raltegraviiri 400 mg kerta- annoksena)	raltegraviiri AUC ↑ 4 % raltegraviiri C _{12 h} ↓ 25 % raltegraviiri C _{max} ↑ 11 % (yhteisvaikutuksen mekanismi tuntematon)	Raltegraviirin 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 kaksinkertaistamista (ks. kohta 4.4).
UNILÄÄKKEET		
midatsolaami (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	midatsolaamin AUC ↓ 8 % midatsolaamin C _{max} ↑ 3 %	Raltegraviirin 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)	raltegraviirin AUC ↓ 49 % raltegraviirin C_{12 h} ↓ 63 % raltegraviirin C_{max} ↓ 44 % <u>2 tuntia ennen raltegraviiria</u> raltegraviirin AUC ↓ 51 % raltegraviirin C_{12 h} ↓ 56 % raltegraviirin C_{max} ↓ 51 % <u>2 tuntia raltegraviirin jälkeen</u> raltegraviirin AUC ↓ 30 % raltegraviirin C_{12 h} ↓ 57 % raltegraviirin C_{max} ↓ 24 % <u>6 tuntia ennen raltegraviiria</u> raltegraviirin AUC ↓ 13 % raltegraviirin C_{12 h} ↓ 50 % raltegraviirin C_{max} ↓ 10 % <u>6 tuntia raltegraviirin jälkeen</u> raltegraviirin AUC ↓ 11 % raltegraviirin C_{12 h} ↓ 49 % raltegraviirin C_{max} ↓ 10 % (metallikationien kelatointi)	Alumiinia ja magnesiumia sisältävät antasidit pienentävät raltegraviirin pitoisuuksia plasmassa. Raltegraviirin ja alumiinia ja/tai magnesiumia sisältävien antasidien yhteiskäyttöä ei suositella.
kalsiumkarbonaattia sisältävät antasidit (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↓ 55 % raltegraviirin C_{12 h} ↓ 32 % raltegraviirin C_{max} ↓ 52 % (metallikationien kelatointi)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
Muut METALLIKATIONIT		
Rautasuolat	Odotettu: Raltegraviirin AUC ↓ (metallikationien kelatointi)	Samanaikaisesti annettuna rautasuolojen odotetaan pienentävän raltegraviirin pitoisuuksia plasmassa; rautasuolojen annostelu vähintään kaksi tuntia raltegraviirin annostelusta saattaa rajoittaa tätä vaikutusta.
H2-RESEPTORIN SALPAAJAT JA PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT		
omepratsoli (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↑ 37 % raltegraviirin C_{12 h} ↑ 24 % raltegraviirin C_{max} ↑ 51 % (lisääntynyt liukoisuus)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
famotidiini (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↑ 44 % raltegraviirin C_{12 h} ↑ 6 % raltegraviirin C_{max} ↑ 60 % (lisääntynyt liukoisuus)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet käyttöaiheen mukaan	Yhteisvaikutus (mekanismi, jos tunnettu)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET		
etinyyliestradioli norelgestromiini (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	etinyyliestradiolin AUC ↓ 2 % etinyyliestradiolin C _{max} ↑ 6 % norelgestromiinin AUC ↑ 14 % norelgestromiinin C _{max} ↑ 29 %	Raltegraviirin tai hormonaalisten (estrogeeni- ja/tai progesteronipohjaisten) ehkäisyvalmisteiden annostusta ei tarvitse muuttaa.
OPIOIDIANALGEETIT		
metadoni (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	metadonin AUC ↔ metadonin C _{max} ↔	Raltegraviirin tai metadonin annosta ei tarvitse muuttaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja raltegraviirirakeiden oraalisuspensiota varten käytöstä raskaana oleville naisille. Laajat tiedot (yli 1000 raskauden seurannasta) raskaana olevien naisten raltegraviirialtistuksesta (400 mg kahdesti vuorokaudessa) ensimmäisellä raskauskolmanneksella eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1000 raskauden seurannasta) raskaana olevien naisten raltegraviirialtistuksesta (400 mg kahdesti vuorokaudessa) toisella ja/tai kolmannella raskauskolmanneksella eivät viittaa fetaalisen tai neonataalisen toksisuuden kasvaneeseen riskiin.

Raltegraviirirakeita oraalisuspensiota varten voidaan antaa raskauden aikana vain, jos hoidon odotettavissa oleva hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran. Ks. annossuositukset kohdasta 4.2.

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

Raltegraviiri/metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon siinä määrin, että vaikutukset rintaruokituille vastasyntyneille/imeväisille ovat todennäköisiä. 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.

On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä 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 koneidenkäyttökykyyn

Raltegraviiria sisältävien hoito-ohjelmien aikana joillakin potilailla on esiintynyt heitehuimausta. Heitehuimaus voi vaikuttaa joidenkin potilaiden ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (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 tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa 96 viikon ajan. Katso kohta 5.1.

Hoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky, pahoinvointi ja vatsakipu. Yleisin raportoitu vakava haittavaikutus oli immuunireaktivaatio-oireyhtymä ja ihottuma. Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksista johtuneita raltegraviirihoidon keskeyttämisistä 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 raltegraviirihoidosta (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, ontelosyyliä, nasofaryngiitti, ylähengitysteiden infektio
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)	melko harvinainen	ihon papillooma
Veri ja imukudos	melko harvinainen	anemia, raudanpuuteanemia, imusolmukekipu, imusolmukkeiden suurentuminen, neutropenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	melko harvinainen	immuunireaktivaatio-oireyhtymä, lääkeyliherkkyys, yliherkkyys

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset Raltegraviiri (yksinään tai yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa)
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	heitehuimaus, päänsärky, psykomotorinen hyperaktiivisuus muistinmenetys, 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
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, eroosiivinen duodeniitti, röyhtäily, ruokatorven refluksitauti, ientulehdus, kielitulehdus, nielemiskipu, akuutti haimatulehdus, maha- tai pohjukaissuolihaava, peräsuolen verenvuoto
Maksa ja sappi	melko harvinainen	maksatulehdus, rasvamaksa, alkoholihepatiitti, maksan vajaatoiminta

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset Raltegraviiri (yksinään tai yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa)
Iho ja ihonalainen kudos	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, niveltulehdus, selkäkipu, kylkikipu, luu- ja lihaskipu, lihassärky, niskakipu, osteopenia, raajakipu, jännetulehdus, rhabdomyolyyysi
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 melko harvinainen	alaniiniaminotransferaasiarvo kohonnut, epätavallisia lymfosyyttejä, aspartaattiaminotransferaasiarvo kohonnut, veren triglyseridiarvot kohonnut, lipaasiarvo kohonnut, kohonnut haimaperäisen amylaasin pitoisuus veressä 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 ureatypiarvo kohonnut, kreatiiniakinaasiarvo kohonnut, verenglukoosin paastoarvo kohonnut, glukoosia virtsassa, HDL-pitoisuus suurentunut, INR-arvo kohonnut, LDL-pitoisuus suurentunut, trombosyyttimäärä pienentynyt, punasoluja virtsassa, vyötärön ympärillä suurentunut, painonnousu, valkosolujen määrä pienentynyt
Vammat ja myrkytykset	melko harvinainen	tahaton yliannos

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Syöpäsairauksia raportoitiin aikaisemmin hoidetuilla ja hoitamattomilla potilailla, joille aloitettiin raltegraviirihoito yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa. Spesifiset syövät olivat tyypiltään ja

yleisyydeltään vaikeaa immuunivajasta 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 raskaslihaskuumeita on raportoitu. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aikaisemmin ollut myopatia tai raskaslihaskuumeita 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-infektoituneilla potilailla voi retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon (CART) aloitus laukaista tulehdusreaktion oireettomia tai residuaalisia opportunistisia infektoita vastaan. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan 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

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 yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Näistä 126 potilaasta 96 sai suositeltua raltegraviiriannostusta.

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 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

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 tukihoito. 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, Integraasin estäjät, 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 infektoiduun viljelmään) ihmisen T-lymfosyyttien viljelmissä, jotka oli infektoidu solulinjaan adaptoidulla HIV-1-viruksen H9IIIB-variantilla. Lisäksi raltegraviiri esti viruksen replikaation mitogeeneilla aktivoitujen ihmisen perifeerisen veren mononukleaaristen solujen viljelmissä, jotka oli infektoidu 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 infektiotutkimuksissa (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

Useimmat virukset, jotka eristettiin potilailta sen jälkeen kun raltegraviirihoito oli osoittautunut tehottomaksi, olivat huomattavan resistenttejä raltegraviirille, mikä johtui kahden tai useamman mutaation ilmaantumisesta integraasissa. Useimmissa 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 herkkyttä raltegraviirille, ja lisämutaatioiden ilmaantuminen heikentää herkkyttä raltegraviirille edelleen. Pieni virusmäärä lähtötilanteessa ja muiden vaikuttavien retroviruslääkkeiden käyttö pienensivät resistenssin kehittymisen todennäköisyyttä. Raltegraviiriresistenssiin liittyvät mutaatiot aiheuttavat yleensä resistenssiä myös integraasientsyymien 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 analyysihin kahdesta satunnaistetusta kaksoissokkoutetusta lumevertailututkimuksesta (BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2, tutkimukset 018 ja 019), joissa oli mukana aikaisemmin retroviruslääkkeitä saaneita HIV-1-infektioita aikuispotilaita, ja 240 viikon tulosten analyysiin vaikuttavalla vertailuaineella tehdystä satunnaistetusta kaksoissokkoutetutkimuksesta (STARTMRK, tutkimus 021), jossa oli mukana HIV-1-infektioita aikuispotilaita, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet retroviruslääkkeitä.

Teho

Aikaisemmin hoitoa 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 lumevalmisteseeseen 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 4 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 4

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)
Herkkyyssuku (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)

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)
Herkkyyssuku (GSS) §				
> 200 solua/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
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-solun määrän 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-solun määrä ≤ 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)
Herkkyyssuku (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)

† Ennen aikaisesti keskeyttäneiden potilaita käsitellään keskeyttämisestä lähtien hoitotahon 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.

§ Genotyyppityksen perustuva herkkyyssuku (Genotypic Sensitivity Score, GSS) määritettiin niiden oraalisten retroviruslääkkeiden kokonaismääräksi optimoidussa peruslääkehoidossa, joille potilaan viruslääke 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 hoitotahon 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. Hoitotahon puuttumiseen vaikuttaneita tekijöitä olivat suuri virusmäärä lähtötilanteessa ja optimoitu peruslääkehoito, johon ei sisällynyt edes yhtä tehokasta vaikuttavaa ainetta.

Siirtyminen raltegraviiriin

SWITCHMRK 1- & 2 -tutkimuksissa (tutkimukset 032 & 033) arvioitiin HIV-infektoituneita potilaita, jotka saivat estolääkityksenä (seulonassa 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

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 emtrisitabiinin (+) tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa aikaisemmin hoitamattomille HIV-infektioituneille potilaille, joiden HIV-RNA-määrä oli > 5000 kopiota/ml. Satunnaistaminen ositettiin HIV-RNA-seulontatuloksen ($\leq 50\,000$ 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 raltegraviirihoitoa (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 5 esitetään viikon 48 ja viikon 240 tulokset STARTMRK-tutkimuksesta, jossa raltegraviiria annettiin suositeltuina annoksina 400 mg kahdesti vuorokaudessa.

Taulukko 5

Tehoa kuvaavat tulokset viikoilla 48 ja 240

STARTMRK-tutkimus	Viikko 48		Viikko 240	
Parametri	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)
$\leq 100\,000$ 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)
$\leq 100\,000$ 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)

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)
muu kuin B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Ennen aikaisesti 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.

Pediatriset potilaat

2–18-vuotiaat lapset ja nuoret

IMPAACT P1066 on vaiheen I/II avoin monikeskustutkimus, jonka tarkoituksena on arvioida raltegraviirin farmakokineettistä profiilia, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa lasten HIV-infektion hoidossa. Tutkimukseen otettiin mukaan 126 aikaisemmin hoitoa saanutta 2–18-vuotiasta lasta ja nuorta. Potilaat ositettiin iän mukaan siten, että ensimmäisinä otettiin mukaan nuoret ja sen jälkeen lapset. Potilaat saivat joko 400 mg:n tabletteja (6–18-vuotiaat) tai purutabletteja (2-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin). Raltegraviiria annettiin yhdessä optimoidun perushoito-ohjelman kanssa.

Alussa oli annoksenmääritysvaihe, johon kuului tehostettu farmakokineettinen arviointi. Annoksen valinta perustui saman raltegraviiripitoisuuden ja jäännöspitoisuuden saavuttamiseen plasmassa kuin aikuisilla sekä hyväksyttävään lyhytaikaiseen turvallisuuteen. Annoksen valitsemisen jälkeen otettiin mukaan lisää potilaita pitkäaikaisen turvallisuuden, siedettävyyden ja tehon arviointia varten. Tutkimukseen otetuista 126 potilaasta 96 sai suositeltua raltegraviiriannostusta (ks. kohta 4.2).

Taulukko 6

Ominaisuudet lähtötilanteessa ja tehoa mittaavat tulokset viikoilla 24 ja 48 IMPAACT P1066 -tutkimuksessa (2–18-vuotiaat)

Parametri	Lopullista annosta saaneet potilaat	
	N = 96	
Demografiset tiedot		
Ikä (vuotta), mediaani [vaihteluväli]	13 [2–18]	
Miessukupuoli	49 %	
Etninen tausta		
Valkoihoisia	34 %	
Mustaihoisia	59 %	
Lähtötilanne		
Plasman HIV-1-RNA-määrä (log ₁₀ kopiota/ml), keskiarvo [vaihteluväli]	4,3 [2,7–6]	
CD4-solumäärä (solua/mm ³), mediaani [vaihteluväli]	481 [0–2361]	
CD4-prosenttiosuus, mediaani [vaihteluväli]	23,3 % [0–44]	
HIV-1-RNA-määrä > 100 000 kopiota/ml	8 %	
CDC:n HIV-luokka B tai C	59 %	
Aikaisempi retroviruslääkkeiden käyttö lääkeryhmittäin		
NNRTI-valmisteet	78 %	
Proteaasin estäjät	83 %	
Hoitovaste	Viikolla 24	Viikolla 48
HIV-RNA-määrä laski ≥ 1 log ₁₀ lähtötasosta tai tasolle < 400 kopiota/ml	72 %	79 %
HIV-RNA-määrä laski tasolle < 50 kopiota/ml	54 %	57 %
CD4-solumäärän (%) suureneminen lähtöarvosta, keskiarvo	119 solua/mm ³ (3,8 %)	156 solua/mm ³ (4,6 %)

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

IMPAACT P1066 -tutkimukseen otettiin myös vähintään 4 viikon mutta alle 2 vuoden ikäisiä imeväisiä ja leikki-ikäisiä HIV-infektoituneita lapsia, jotka olivat aikaisemmin saaneet retroviruslääkkeitä profylaktisesti ehkäisemään viruksen tarttumista äidistä lapseen ja/tai retroviruslääkkeiden yhdistelmää HIV-infektion hoitoon. Raltegraviiri annettiin oraalisuspensionaa ateria-ajoista riippumatta yhdessä optimoidun perushoito-ohjelman kanssa, johon kuului lopinaviiri ja ritonaviiri kahdella kolmasosalla potilaista.

Taulukko 7

Ominaisuudet lähtötilanteessa ja tehoa mittaavat tulokset viikoilla 24 ja 48 IMPAACT P1066 -tutkimuksessa (4 viikon iästä alle 2 vuoden ikään)

Parametri	N = 26	
Demografiset tiedot		
Ikä (viikkoa), mediaani [vaihteluväli]	28 [4–100]	
Miessukupuoli	65 %	
Etninen tausta		
Valkoihoisia	8 %	
Mustaihoisia	85 %	
Lähtötilanne		
Plasman HIV-1-RNA-määrä (log ₁₀ kopiota/ml), keskiarvo [vaihteluväli]	5,7 [3,1–7]	
CD4-solumäärä (solua/mm ³), mediaani [vaihteluväli]	1400 [131–3648]	
CD4-prosenttiosuus, mediaani [vaihteluväli]	18,6 % [3,3–39,3]	
HIV-1-RNA-määrä > 100 000 kopiota/ml	69 %	
CDC:n HIV-luokka B tai C	23 %	
Aikaisempi retroviruslääkkeiden käyttö lääkeryhmittäin		
NNRTI-valmisteet	73 %	
NRTI-valmisteet	46%	
Proteaasin estäjät	19 %	
Hoitovaste	Viikolla 24	Viikolla 48
HIV-RNA-määrä laski ≥ 1 log ₁₀ lähtötasosta tai tasolle < 400 kopiota/ml	91 %	85 %
HIV-RNA-määrä laski tasolle < 50 kopiota/ml	43 %	53 %
CD4-solumäärän (%) suureneminen lähtöarvosta, keskiarvo	500 solua/mm ³ (7,5 %)	492 solua/mm ³ (7,8 %)
Virologisesti tehoton hoito	Viikolla 24	Viikolla 48
Ei hoitovastetta	0	0
Virusmäärä lisääntyi uudelleen (rebound-ilmiö)	0	4
Potilaita, joilla genotyyppi tiedossa*	0	2

*Yhdellä potilaalla oli mutaatio kohdassa 155.

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_{12 h}-arvo suurenee suhteessa annokseen annosalueella 100–800 mg ja hieman vähemmän kuin suhteessa annokseen annosalueella 100–1600 mg. Annosvastetta ei ole vahvistettu potilailla.

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_{12 h}-arvo viittaa vähäiseen kumuloitumiseen. Raltegraviirin absoluuttista hyötyosuutta ei ole määritetty.

Raltegraviiri voidaan antaa joko aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan. Keskeisissä tehoa ja turvallisuutta selvittelevissä tutkimuksissa 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_{12 h}-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 suurensivat 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 tyhjään mahaan annettuihin annoksiin verrattuna.

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 μ M. 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 puoliintumisaika (~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. Loppuosa plasmassa tavatusta radioaktiivisuudesta johtui raltegraviiriglukuronidista. Tutkimukset, joissa käytetään isoentsyymiselektiivisiä kemiallisia estäjiä ja cDNA:ta ilmentäviä UDP-glukuronosyyli transferaaseja (UGT), osoittavat, että UGT1A1 on tärkein raltegraviiriglukuronidin muodostumisesta vastaava entsyymi. Tiedot osoittavat, että UGT1A1-välitteinen glukuronidaatio on raltegraviirin tärkein poistumistie ihmiselimistössä.

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 tarpeellisenä hoidettaessa potilaita, joilla UGT1A1-entsyymin toiminta on heikentynyt geneettisen polymorfismin vuoksi.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Terveillä aikuisilla tehdyn lääkemuotojen vertailututkimuksen perusteella suun kautta annettun 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 8 on esitetty 400 mg tablettien, purutablettien ja oraalisuspension farmakokineettiset parametrit painon mukaan.

Taulukko 8

Raltegraviirin farmakokineettiset parametrit IMPAACT P1066 -tutkimuksessa kohdassa 4.2 suositeltujen annosten jälkeen

Paino	Lääkemuoto	Annos	N*	Geometrinen keskiarvo (%CV [†]) AUC _{0-12h} (µM•hr)	Geometrinen keskiarvo (%CV [†]) C _{12h} (nM)
≥ 25 kg	Kalvopäällysteinen tabletti	400 mg kaksi kertaa 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. taulukko 1	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

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

[†]Geometrinen variaatiokerroin.

HIV-1-virukselle altistuneet vastasyntyneet

IMPAACT P1110 on faasin I tutkimus, jossa arvioitiin raltegraviirin rakeet oraalisuspensiota varten-lääkemuodon turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa viruksen tarttumista äidistä lapseen ennaltaehkäisevän (PMTCT) standardihoidon kanssa HIV-1 virukselle altistuneilla täysiaikaisilla vastasyntyneillä. Kohortti 1 (N=16, 10 altistui raltegraviirille kohdussa ja 6 ei altistunut) sai kaksi yksittäistä annosta raltegraviiri rakeet oraalisuspensiota varten -valmistetta (48 tunnin kuluessa sekä 7–10 vuorokauden kuluttua syntymästä); kohortti 2 (N=26, yksikään ei altistunut raltegraviirille kohdussa) sai raltegraviiri rakeet oraalisuspensiota varten -valmistetta 6 viikon ajan: 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa alkaen 48 tunnin kuluessa syntymästä viikon 1 ajan; 3 mg/kg kahdesti vuorokaudessa viikoilla 2–4 ja 6 mg/kg kahdesti vuorokaudessa viikoilla 5–6.

Taulukossa 9 on esitetty kohortin 2 vastasyntyneiden farmakokineettiset parametrit syntymähetkellä ja kahden viikon iässä. Raltegraviiri eliminoituu *in vivo* ihmisellä pääasiallisesti UGT1A1:n välityksellä glukuronidaatioreitin kautta. Syntymähetkellä UGT1A1:n katalyyssitoiminta on vähäistä ja se kehittyy syntymän jälkeen. Alle 4 viikon ikäisillä annossuosituksissa on otettu huomioon nopeasti lisääntyvä UGT1A1 aktiivisuus ja lääkeainepuhdistuma syntymän ja 4 viikon iän välillä.

Taulukko 9: Raltegraviiri rakeet oraalisuspensiota varten -valmisteen farmakokineettiset parametrit IMPAACT P1110 -tutkimuksessa ikään ja painoon perustuvien annosten jälkeen

Ikä (tunti/päivä) farmakokineettisiä näytteitä otettaessa	Annos (ks. taulukko 2)	N*	Geometrinen keskiarvo (% CV [†]) AUC (mg*h/l)	Geometrinen keskiarvo (% CV [†]) C _{trough} (ng/ml)
Syntymähetki – 48 tuntia	1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa	25	38,2 (38,4 %) [‡]	947,9 (64,2 %) [‡]
15–18 tuntia	3,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa	23	14,3 (43,3 %) [§]	558 (83,7 %) [§]
*Niiden potilaiden määrä, joilta saatiin tehostetun farmakokineettisen arvioinnin tulokset lopullisella suositellulla annoksella. †Vaihtelun geometrinen kerroin. ‡AUC0-24 h (N = 24); C24 h §AUC0-12 h; C12 h				

Ikääntyneet

Ikä ei vaikuttanut kliinisesti merkittävässä määrin raltegraviirin farmakokinetiikkaan terveillä potilailla ja potilailla, joilla on HIV-1-infektio tutkitussa ikäryhmässä (19–84-vuotiaita; hyvin vähän yli 65-vuotiaita).

Sukupuoli, etninen tausta ja painoindeksi

Sukupuoleen, etniseen taustaan tai painoindeksiin (BMI) liittyviä kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä eroja ei esiintynyt aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

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. kohta 4.2). Ei tiedetä, missä määrin raltegraviiri poistuu dialyysissä, joten sitä ei pidä antaa ennen dialyysiä.

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. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Raltegraviirin prekliiniset toksisuustutkimukset, joihin kuuluu farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, 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 genotoksisuuteen 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, naarilla 400 mg/kg/vrk ja uroksilla 250 mg/kg/vrk,

systeeminen altistus vastasi kliinisen annostuksen (400 mg kahdesti vuorokaudessa) aikaansaamaa altistusta. Nenän/nenänielun kasvaimia (levyepiteelikarsinooma) todettiin naarasrotilla annostasolla 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 (400 mg kahdesti vuorokaudessa) aikaansaamaa altistusta. Mutageenisuutta ja klastogeenisuutta arvioivien tavanomaisten genotoksisuustutkimusten 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 $AUC_{0-24\text{ h}}$ -arvon perusteella noin 4,4-kertainen ihmisille suositellun annostuksen (400 mg kahdesti vuorokaudessa) aikaansaamaan altistukseen verrattuna. Yksilönkehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu, kun altistus oli $AUC_{0-24\text{ h}}$ -arvon perusteella 3,4-kertainen ihmisille suositellun annostuksen (400 mg kahdesti vuorokaudessa) aikaansaamaan altistukseen verrattuna. Vastaavia muutoksia ei havaittu kaniineilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

- Hydroksipropyyliselluloosa
- Sukraloosi
- Mannitoli (E 421)
- Monoammoniumglykyrritsinaatti
- Sorbitoli (E 420)
- Fruktoosi
- Banaaniaromi
- Sakkarooosi
- Krospovidoni, tyyppi A
- Magnesiumstearaatti
- Hypromelloosi 2910/6cP
- Makrogoli/PEG 400
- Etyyliselluloosa 20 cP
- Ammoniumhydroksidi
- Keskipitkäketjuiset triglyseridit
- Öljyhappo
- Mikrokiteinen selluloosa
- Karmelloosinatrium

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Avaamaton annospussi 3 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu lääkevalmiste: 30 minuuttia enintään 30° C:ssa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita lämpötilan osalta. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

PET/alumiini/LLDPE-annospussit.

Yksi pahvikotelo sisältää 60 annospussia, kaksi 1 ml:n, kaksi 3 ml:n ja kaksi 10 ml:n annosruiskua ja 2 sekoitusastiaa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Yksi kertakäyttöinen annospussi sisältää 100 mg raltegraviiria, joka sekoitetaan 10 ml:aan vettä. Näin saadun valmiin suspension lopullinen lääkeainepitoisuus on 10 mg/ml.

Kun tarvittava määrä lääkettä on annettu, sekoitusastiaan jäljelle jäänyttä suspensiota ei saa käyttää uudelleen, vaan se pitää hävittää.

Vanhemmat ja/tai lapsen hoitajat pitää ohjeistaa lukemaan Käyttöohjeet-kirjanen ennen ISENTRESS rakeet oraalisuspensiota varten -valmisteen sekoittamista ja antamista lapsipotilaille.

Annos on annettava suun kautta 30 minuutin kuluessa sekoittamisesta.

Kotelossa olevassa Käyttöohjeet-kirjasessa on yksityiskohtaisemmat tiedot suspension valmistamisesta ja antamisesta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/436/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä;
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kotelo – 400 mg kalvopäällysteiset tabletit****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ISENTRESS 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
raltegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 400 mg raltegraviiria (kaliumina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia
Kerrannaispakkaus: 180 (3 x 60) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Tätä valmistetta ei saa vaihtaa Isentressin muihin vahvuuksiin eikä lääkemuotoihin neuvottelematta ensin lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/436/001
EU/1/07/436/002 180 kalvopäällysteistä tablettia (3 x 60)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ISENTRESS 400 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Purkki – ISENTRESS 400 mg kalvopäällysteiset tabletit****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ISENTRESS 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
raltegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 400 mg raltegraviiria (kaliumina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Tätä valmistetta ei saa vaihtaa Isentressin muihin vahvuuksiin eikä lääkemuotoihin neuvottelematta ensin lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

MSD

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo – 600 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ISENTRESS 600 mg kalvopäällysteiset tabletit
raltegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 600 mg raltegraviiria (kaliumina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia
Kerrannaispakkaus: 180 (3 x 60) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Kaksi tablettia kerran vuorokaudessa

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Tätä valmistetta ei saa vaihtaa Isentressin muihin vahvuuksiin eikä lääkemuotoihin neuvottelematta ensin lääkärin, apteekkikihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/436/006
EU/1/07/436/007 180 kalvopäällysteistä tablettia (3 x 60)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ISENTRESS 600 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Purkki – ISENTRESS 600 mg kalvopäällysteiset tabletit****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ISENTRESS 600 mg kalvopäällysteiset tabletit
raltegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 600 mg raltegraviiria (kaliumina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Kaksi tablettia kerran vuorokaudessa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Tätä valmistetta ei saa vaihtaa Isentressin muihin vahvuuksiin eikä lääkemuotoihin neuvottelematta ensin lääkärin, apteekkikihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

MSD

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kotelo – 100 mg purutabletit****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ISENTRESS 100 mg purutabletit
raltegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 100 mg raltegraviiria (kaliumina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää fruktoosia, sorbitolia, sakkaroosia ja aspartaamia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 purutablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Tätä valmistetta ei saa vaihtaa Isentressin muihin vahvuuksiin eikä lääkemuotoihin neuvottelematta ensin lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/436/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ISENTRESS 100 mg purutabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Purkin etiketti – ISENTRESS 100 mg purutabletit****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ISENTRESS 100 mg purutabletit
raltegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 100 mg raltegraviiria (kaliumina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää fruktoosia, E 420, sakkaroosia ja E 951. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 purutablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Tätä valmistetta ei saa vaihtaa Isentressin muihin vahvuuksiin eikä lääkemuotoihin neuvottelematta ensin lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

MSD

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/436/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kotelo – 25 mg purutabletit****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ISENTRESS 25 mg purutabletit
raltegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 25 mg raltegraviiria (kaliumina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää fruktoosia, sorbitolia, sakkaroosia ja aspartaamia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 purutablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Tätä valmistetta ei saa vaihtaa Isentressin muihin vahvuuksiin eikä lääkemuotoihin neuvottelematta ensin lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/436/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ISENTRESS 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Purkin etiketti – ISENTRESS 25 mg purutabletit****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ISENTRESS 25 mg purutabletit
raltegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 25 mg raltegraviiria (kaliumina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää fruktoosia, E 420, sakkaroosia ja E 951. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 purutablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Tätä valmistetta ei saa vaihtaa Isentressin muihin vahvuuksiin eikä lääkemuotoihin neuvottelematta ensin lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

MSD

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/436/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo – ISENTRESS 100 mg rakeet oraalisuspensiota varten

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ISENTRESS 100 mg rakeet oraalisuspensiota varten
raltegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 100 mg raltegraviiria (kaliumina). Käyttövalmiin oraalisuspension lääkeainepitoisuus on 10 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää fruktoosia, sorbitolia ja sakkaroosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 annospussia, kaksi 1 ml:n, kaksi 3 ml:n ja kaksi 10 ml:nannosruiskua ja 2 sekoitusastiaa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ja kirjanen ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Tätä valmistetta ei saa vaihtaa Isentressin muihin vahvuuksiin eikä lääkemuotoihin neuvottelematta ensin lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/436/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ISENTRESS 100 mg rakeet oraalisuspensiota varten

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kerta-annospussi – ISENTRESS 100 mg rakeet oraalisuspensiota varten – foliopussi

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ISENTRESS 100 mg rakeet
raltegraviiri
Suun kautta

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

MSD

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Isentress 400 mg kalvopäällysteiset tabletit raltegraviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

Jos olet Isentress-hoitoa saavan lapsen vanhempi, lue tämä pakkausseloste huolellisesti yhdessä lapsesi kanssa.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Isentress on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Isentressiä
3. Miten Isentressiä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Isentressin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Isentress on ja mihin sitä käytetään

Mitä Isentress on

Isentressin vaikuttava aine on raltegraviiri. Isentress on viruslääke, joka vaikuttaa HI-viruksen aiheuttamaan immuunikatoon. Tämä virus on AIDS:in aiheuttaja.

Miten Isentress vaikuttaa

Virus tuottaa entsyymiä, jota kutsutaan HIV-integraasiksi. Se edesauttaa virusta monistumaan elimistösi soluissa. Isentress pysäyttää tämän entsyymin toiminnan. Käytettäessä muiden lääkkeiden kanssa, Isentress voi vähentää HI-viruksen määrää (kutsutaan ”viruskuormaksi”) veressäsi ja lisätä CD4-solujen määrää (nämä ovat veren valkosoluja, jotka ylläpitävät immuunijärjestelmän normaalia toimintaa ja auttavat taistelussa infektioita vastaan). HI-virusten määrän väheneminen veressä voi parantaa immuunijärjestelmän toimintaa. Tämä tarkoittaa, että elimistösi voi paremmin taistella infektiota vastaan.

Milloin Isentressiä käytetään

Isentress on tarkoitettu HIV-infektion hoitoon. Lääkäri on määrännyt sinulle Isentressiä pitämään HIV-infektiosi hallinnassa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Isentressiä

Älä ota Isentressiä

- jos olet allerginen raltegraviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Isentressiä.

Muista, että Isentress ei paranna HIV-infektiota. Tämä tarkoittaa sitä, että voit edelleen saada infektioita tai muita HIV:hen liittyviä sairauksia. Sinun tulee käydä lääkärin vastaanotolla säännöllisesti tämän lääkkeen käytön aikana.

Mielenterveysongelmat

Kerro lääkärille, jos sinulla on aikaisemmin ollut masennusta tai psyykkinen sairaus. Masennusta mukaan lukien itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä, on esiintynyt joillakin tätä lääkettä käyttävillä potilailla, erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai psyykkinen sairaus.

Luusto-oireet

Joillekin retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi kehittyä luusairaus, josta käytetään nimeä osteonekroosi (luukudoksen kuolio, joka johtuu luun heikentyneestä verenkierrosta). Tämän sairauden mahdollisia riskitekijöitä voivat olla muun muassa retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidien käyttö, alkoholinkäyttö, vaikea immuunivasteen heikkeneminen ja suuri painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat nivelten jäykkyys, särky ja kipu (erityisesti lonkissa, polvissa ja olkapäissä) ja liikkumisvaikeudet. Ota yhteyttä lääkäriin, jos havaitset tällaisia oireita.

Maksaongelmat

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on aikaisemmin ollut maksaongelmia, myös B- tai C-hepatiitti. Lääkäri haluaa ehkä tutkia, kuinka vaikea maksasairautesi on, ennen kuin hän päättää, voitko käyttää tätä lääkettä.

Infektiot

Kerro heti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat mitä tahansa infektion oireita, kuten kuumetta ja/tai sairauden tunnetta. Joillakin potilailla, joiden HIV-infektio on edennyt ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistisia infektioita, voi esiintyä aikaisempaan infektiin liittyviä tulehduksen merkkejä tai oireita pian HIV-hoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta. Tällöin elimistö voi taistella infektioita vastaan, jotka ovat voineet olla oireettomina elimistössä.

Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmentua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmentuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmentua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

Lihasoireet

Ota heti yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan, jos sinulla esiintyy selittämätöntä lihaskipua, lihasten aristusta tai lihasheikkoutta tämän lääkkeen käytön aikana.

Iho-oireet

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmentuu ihottumaa. Vaikeita ja hengenvaarallisia ihoreaktioita sekä yliherkkyysoireita on esiintynyt joillakin tätä lääkettä käyttävillä potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja Isentress

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkärin määräämiä lääkkeitä tai lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Isentressillä voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää:

- antasideja (mahan happamuutta vähentäviä tai neutraloivia lääkkeitä ruoansulatusvaivojen tai närästyksen lievittämiseen). Isentressiä ei suositella käytettävän tiettyjen antasidien (alumiinia

ja/tai magnesiumia sisältävien) kanssa. Keskustele lääkärin kanssa antasideista, joita voit käyttää.

- rautasuolat (raudanpuutteen ja anemian hoitoon ja ehkäisyyn). Rautasuolojen ja Isentress-valmisteen ottamisen välillä on oltava vähintään kaksi tuntia, koska nämä lääkevalmisteet voivat vähentää Isentress-valmisteen tehoa.
- rifampisiinia (lääke, jota käytetään joidenkin infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon), koska se voi pienentää Isentressin pitoisuuksia. Lääkäri saattaa harkita Isentress-annoksen suurentamista, jos käytät rifampisiinia.

Isentressin ottaminen ruuan ja juoman kanssa

Ks. kohta 3.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.
- Jos imetät tai harkitset imettämistä, keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.

Kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä käytä mitään työvälineitä tai koneita äläkä aja autoa tai pyöräile, jos tunnet huimausta otettuasi tätä lääkettä.

Isentress sisältää laktoosia

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Isentress sisältää natriumia

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

3. Miten Isentressiä otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma. Isentressiä on otettava yhdessä muiden HIV-lääkkeiden kanssa.

Kuinka paljon Isentressiä otetaan

Aikuiset

Suosittelun annos on yksi tabletti (400 mg) kahdesti vuorokaudessa suun kautta.

Käyttö lapsille ja nuorille

Suosittelu Isentress-annos on 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta nuorille ja vähintään 25 kg painaville lapsille.

Älä pureskele, murskaa äläkä halkaise tabletteja, koska se voi muuttaa lääkkeen pitoisuutta elimistössäsi. Tämä lääke voidaan ottaa ruuan tai juoman kanssa tai tyhjiin mahaan.

Isentress on saatavana myös 600 mg:n tablettina, purutablettina ja rakeina oraalisuspensiota varten.

Älä vaihda 400 mg:n tablettien, 600 mg:n tablettien, purutablettien ja rakeiden oraalisuspensiota varten välillä neuvottelematta ensin lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

Jos otat enemmän Isentressiä kuin sinun pitäisi

Älä ota tabletteja enempää kuin lääkäri suosittelee. Jos otat liian monta tablettia, ota yhteys lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Isentressin

- Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti muistettuasi.
- Jos kuitenkin on seuraavan annoksen aika, jätä unohtamasi annos väliin ja jatka tavallisen annostuksen mukaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Isentressin oton

On tärkeää, että otat Isentressiä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Älä muuta annosta tai lopeta tämän lääkkeen käyttöä ennen kuin olet keskustellut lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa. Älä lopeta lääkkeen ottamista, koska:

- On hyvin tärkeää ottaa kaikki HIV-lääkkeet ohjeen mukaan ja oikeaan aikaan päivästä, koska lääke vaikuttaa silloin paremmin. Se vähentää myös mahdollisuutta, että HI-viruksesi tulisi vastustuskykyiseksi lääkkeellesi (ns. ”lääkeresistenssi”).
- Kun Isentress-lääkkeesi ovat loppumassa, hae lisää lääkäriltä tai apteekista. On hyvin tärkeää, ettet ole ilman lääkettä edes lyhyttä aikaa. Virusmäärä veressäsi voi lisääntyä, jos olet ilman lääkettä lyhyenkin ajan. Tämä voi johtaa siihen, että HI-virus muuttuu vastustuskykyiseksi Isentressille ja tulee vaikeammaksi hoitaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset – nämä ovat melko harvinaisia (niitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista:

- herpesinfektiot, vyöruusu mukaan luettuna
- anemia, myös raudanpuutteesta johtuva anemia
- infektion tai tulehduksen merkit ja oireet
- psyykkinen häiriö
- itsemurha-aiheet tai itsemurhayritys
- mahakatarri
- maksatulehdus
- maksan vajaatoiminta
- allerginen ihottuma
- eräät munuaisongelmat
- suositeltua suuremman lääkeannoksen ottaminen.

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset minkä tahansa yllä olevista haittavaikutuksista.

Yleiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

- heikentynyt ruokahalu
- nukkumisvaikeudet, poikkeavat unet, painajaisunet, poikkeava käyttäytyminen, syvä surumielisyyden tai arvottomuuden tunne
- huimauksen tunne, päänsärky
- pyörrytys
- vatsan pingotus, vatsakipu, ripuli, mahalaukun tai suoliston runsas kaasunmuodostus, pahoinvointi, oksentelu, ruoansulatusvaivat, röyhtäily

- eräät ihottumatyypit (yleisempiä, kun valmistetta käytetään yhdessä darunaviirin kanssa)
- väsymys, epätavallinen väsymys tai heikkous, kuume
- kohonneet veren maksa-arvot, poikkeavat veren valkosolut, kohonneet veren rasva-arvot, sylkirauhasten tai haiman erittämän entsyymien suurentunut pitoisuus.

Melko harvinaiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

- karvatupentulehdus, influenssa, virusten aiheuttama ihoinfektio, infektion aiheuttama oksentelu tai ripuli, ylähengitysteiden infektio, imusolmukepaise
- syylä
- imusolmukekipu, infektioita vastaan taistelevien veren valkosolujen vähäinen määrä, kaulan, kainaloiden ja nivusten imusolmukkeiden turpoaminen
- allerginen reaktio
- lisääntynyt ruokahalu, diabetes, kohonneet veren kolesterolin ja rasva-arvot, korkeat verensokeriarvot, voimakas janon tunne, voimakas laihtuminen, korkeat veren rasva-arvot (kuten kolesterolin ja triglyseridit), kehon rasvakudoksen häiriö
- ahdistuneisuuden tunne, sekavuuden tunne, masentunut mieliala, mielialan muutokset, paniikkikohtaus
- muistinmenetys, hermon puristuksesta johtuva käsikipu, tarkkaavaisuuden häiriö, nopeisiin asennon muutoksiin liittyvä huimaus, makuaistin muutokset, lisääntynyt uneliaisuus, voimattomuuden tunne, unohtelu, migreenipäänsärky, heikentynyt tuntoaisti, käsivarsien ja/tai jalkojen puuttuminen tai heikkous, kihelmöinti, unisuus, jännityspäänsärky, vapina, huono unen laatu
- näköhäiriöt
- korvien surina, suhina, vinkuminen, soiminen tai muu korvissa kuuluva jatkuva ääni
- sydämentykytykset, hidas sydämen syke, nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke
- kuumat aallot, korkea verenpaine
- käheä, rahiseva, kireä ääni, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus
- ylävatsakipu, peräsuolen vaivat, ummetus, suun kuivuminen, närästys, kipu niellessä, haimatulehdus, maha- tai pohjukaissuolihaava, verenvuoto peräaukosta, mahavaivat, ientulehdus, kielen turpoaminen, punoitus ja arkuus
- rasvan kertyminen maksaan
- akne, poikkeava hiustenlähtö tai hiusten oheneminen, ihon punoitus, rasvakudoksen poikkeava jakautuminen vartalossa, mihin voi kuulua rasvakudoksen väheneminen jaloista, käsivarsista ja kasvoista ja rasvan kertyminen vatsaan, runsas hikoilu, yöhikoilu, toistuvasta raapimisesta johtuva ihon paksuuntuminen ja kutina, ihovaurio, kuiva iho
- nivelkipu, kipua aiheuttava nivelsairaus, selkäkipu, luu- tai lihaskipu, lihasten aristus tai heikkous, niskakipu, käsivarsien tai jalkojen kipu, jänteiden tulehdus, luun mineraalitiheyden pieneneminen
- munuaiskivet, yöllinen virtsaamistarve, munuaisrakkula
- erektiohäiriö, miehen rintojen suureneminen, vaihdevuosisoireet
- rintakehän oireet, vilunväristykset, kasvojen turvotus, hermostuneisuuden tunne, yleinen huonovointisuus, kyhmy kaulassa, käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus, kipu
- veren valkosolujen väheneminen, verihiutaleiden (veren hyytymistä edistävien solujen) väheneminen, munuaistoiminnan heikkenemiseen viittaava veriarvo, korkea verensokeriarvo, lihasentsyymien suurentunut pitoisuus veressä, sokeria virtsassa, punasoluja virtsassa, painon nousu, suurentunut vyötärönympäryys, veren valkuaisaineen (albumiinin) väheneminen, veren hyytymisajan piteneminen.

Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

- hyperaktiivisuus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä

pakkauselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Isentressin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä valmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Pidä kuivatusaine purkissa. Herkkä kosteudelle. Älä niele kuivatusainetta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Isentress sisältää

Vaikuttava aine on raltegraviiri. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg raltegraviiria (kaliumina).

Muut aineet ovat: laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, vedetön kaksiemäksinen kalsiumfosfaatti, hypromelloosi 2208, poloksameeri 407, natriumstearyylifumaraatti ja magnesiumstearaatti. Lisäksi kalvopäällyste sisältää seuraavia apuaineita: polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi, polyetyleeniglykoli 3350, talkki, punainen rautaoksidi ja musta rautaoksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

400 mg:n kalvopäällysteinen tabletti on soikean muotoinen, vaaleanpunainen, jossa on toisella puolella merkintä "227".

Saatavana on kaksi pakkauskokoa: 1 purkki, jossa on 60 tablettia, ja kerrannaispakkaus, jossa on 3 purkkia, joissa kussakin on 60 tablettia. Purkki sisältää kuivatusaineen.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.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@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.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@msd.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 ehf.
Sími: + 354 535 7000

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
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
medinfo.norway@msd.com

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 1 520 4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.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@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: + 371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}> <{kuukausi VVVV}>.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Isentress 600 mg kalvopäällysteiset tabletit raltegraviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

Jos olet Isentress-hoitoa saavan lapsen vanhempi, lue tämä pakkausseloste huolellisesti yhdessä lapsesi kanssa.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Isentress on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Isentressiä
3. Miten Isentressiä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Isentressin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Isentress on ja mihin sitä käytetään

Mitä Isentress on

Isentressin vaikuttava aine on raltegraviiri. Isentress on viruslääke, joka vaikuttaa HI-viruksen aiheuttamaan immuunikatoon. Tämä virus on AIDS:in aiheuttaja.

Miten Isentress vaikuttaa

Virus tuottaa entsyymiä, jota kutsutaan HIV-integraasiksi. Se edesauttaa virusta monistumaan elimistösi soluissa. Isentress pysäyttää tämän entsyymin toiminnan. Käytettäessä muiden lääkkeiden kanssa, Isentress voi vähentää HI-viruksen määrää (kutsutaan ”viruskuormaksi”) veressäsi ja lisätä CD4-solujen määrää (nämä ovat veren valkosoluja, jotka ylläpitävät immuunijärjestelmän normaalia toimintaa ja auttavat taistelussa infektioita vastaan). HI-virusten määrän väheneminen veressä voi parantaa immuunijärjestelmän toimintaa. Tämä tarkoittaa, että elimistösi voi paremmin taistella infektiota vastaan.

Milloin Isentressiä käytetään

Isentress 600 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu HIV-infektion hoitoon aikuisille ja vähintään 40 kg painaville lapsille. Lääkäri on määrännyt sinulle Isentressiä pitämään HIV-infektiosi hallinnassa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Isentressiä

Älä ota Isentressiä

- jos olet allerginen raltegraviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Isentressiä. Muista, että Isentress ei paranna HIV-infektiota. Tämä tarkoittaa sitä, että voit edelleen saada infektioita tai muita HIV:hen liittyviä sairauksia. Sinun tulee käydä lääkärin vastaanotolla säännöllisesti tämän lääkkeen käytön aikana.

Mielenterveysongelmat

Kerro lääkärille, jos sinulla on aikaisemmin ollut masennusta tai psyykinen sairaus. Masennusta mukaan lukien itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä, on esiintynyt joillakin tätä lääkettä käyttävillä potilailla, erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai psyykinen sairaus.

Luusto-oireet

Joillekin retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi kehittyä luusairaus, josta käytetään nimeä osteonekroosi (luukudoksen kuolio, joka johtuu luun heikentyneestä verenkierrosta). Tämän sairauden mahdollisia riskitekijöitä voivat olla muun muassa retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidien käyttö, alkoholinkäyttö, vaikea immuunivasteen heikkeneminen ja suuri painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat nivelten jäykkyys, särky ja kipu (erityisesti lonkissa, polvissa ja olkapäissä) ja liikkumisvaikeudet. Ota yhteyttä lääkäriin, jos havaitset tällaisia oireita.

Maksaongelmat

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on aikaisemmin ollut maksaongelmia, myös B- tai C-hepatiitti. Lääkäri haluaa ehkä tutkia, kuinka vaikea maksasairautesi on, ennen kuin hän päättää, voitko käyttää tätä lääkettä.

Infektiot

Kerro heti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat mitä tahansa infektion oireita, kuten kuumetta ja/tai sairauden tunnetta. Joillakin potilailla, joiden HIV-infektio on edennyt ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistisia infektioita, voi esiintyä aikaisempaan infektiin liittyviä tulehduksen merkkejä tai oireita pian HIV-hoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta. Tällöin elimistö voi taistella infektioita vastaan, jotka ovat voineet olla oireettomina elimistössä.

Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmentua myös autoimmunisairauksia (tila, joka ilmentuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmunisairauksia voi ilmentua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

Lihasoireet

Ota heti yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan, jos sinulla esiintyy selittämätöntä lihaskipua, lihasten aritusta tai lihasheikkoutta tämän lääkkeen käytön aikana.

Iho-oireet

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmentuu ihottumaa. Vaikeita ja hengenvaarallisia ihoreaktioita sekä yliherkkyysreaktioita on esiintynyt joillakin tätä lääkettä käyttävillä potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja Isentress

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Isentressillä voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää:

- antasideja (mahan happamuutta vähentäviä tai neutraloivia lääkkeitä ruoansulatusvaivojen tai närästyksen lievittämiseen)
- rautasuolat (raudanpuutteen ja anemian hoitoon ja ehkäisyyn). Rautasuolojen ja Isentress- valmisteen ottamisen välillä on oltava vähintään kaksi tuntia, koska nämä lääkevalmisteet voivat vähentää Isentress-valmisteen tehoa.
- atatsanaviiria (retroviruslääke)
- rifampisiinia (lääke, jota käytetään joidenkin infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon)
- tipranaviiria/ritonaviiria (retroviruslääkkeitä).

Tee kaikista lääkkeistäsi luettelo, jota voit näyttää lääkärille ja apteekkihenkilökunnalle.

- Voit pyytää lääkäriltä tai apteekista luettelon lääkkeitä, joilla on yhteisvaikutuksia Isentressin kanssa.
- Älä aloita uuden lääkkeen käyttöä keskustelematta lääkärin kanssa. Lääkäri voi kertoa, onko turvallista käyttää Isentressiä yhdessä muiden lääkkeiden kanssa.

Isentressin ottaminen ruuan ja juoman kanssa

Ks. kohta 3.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Isentressiä 1200 mg:n annoksina (kaksi 600 mg:n tablettiä kerran vuorokaudessa) ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, koska sitä ei ole tutkittu raskaana olevien naisten hoidossa.
- Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.
- Jos imetät tai harkitset imettämistä, keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.

Kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä käytä mitään työvälineitä tai koneita äläkä aja autoa tai pyöräile, jos tunnet huimausta otettuasi tätä lääkettä.

Isentress sisältää laktoosia

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Isentress sisältää natriumia

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

3. Miten Isentressiä otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma. Isentressiä on otettava yhdessä muiden HIV-lääkkeiden kanssa.

Kuinka paljon Isentressiä otetaan

Aikuiset ja vähintään 40 kg painavat lapset ja nuoret

Suosittelun annos on 1200 mg, joka otetaan kahtena 600 mg:n tablettina suun kautta kerran vuorokaudessa.

Älä pureskele, murskaa äläkä halkaise tabletteja, koska se voi muuttaa lääkkeen pitoisuutta elimistössäsi. Tämä lääke voidaan ottaa ruuan tai juoman kanssa tai tyhjään mahaan.

Isentress on saatavana myös 400 mg:n tablettina, purutablettina ja rakeina oraalisuspensiota varten. Älä vaihda 600 mg:n tablettien, 400 mg:n tablettien, purutablettien ja rakeiden oraalisuspensiota varten välillä neuvottelematta ensin lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

Jos otat enemmän Isentressiä kuin sinun pitäisi

Älä ota tabletteja enempää kuin lääkäri suosittelee. Jos otat liian monta tablettia, ota yhteys lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Isentressin

- Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti muistettuaasi.
- Jos kuitenkin on seuraavan annoksen aika, jätä unohtamasi annos väliin ja jatka tavallisen annostuksen mukaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Isentressin oton

On tärkeää, että otat Isentressiä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Älä muuta annosta tai lopeta tämän lääkkeen käyttöä ennen kuin olet keskustellut lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

Älä lopeta lääkkeen ottamista, koska:

- On hyvin tärkeää ottaa kaikki HIV-lääkkeet ohjeen mukaan ja oikeaan aikaan päivästä, koska lääke vaikuttaa silloin paremmin. Se vähentää myös mahdollisuutta, että HI-viruksesi tulisi vastustuskykyiseksi lääkkeellesi (ns. ”lääkeresistenssi”).
- Kun Isentress-lääkkeesi ovat loppumassa, hae lisää lääkäriltä tai apteekista. On hyvin tärkeää, ettet ole ilman lääkettä edes lyhyttä aikaa. Virusmäärä veressäsi voi lisääntyä, jos olet ilman lääkettä lyhyenkin ajan. Tämä voi johtaa siihen, että HI-virus muuttuu vastustuskykyiseksi Isentressille ja tulee vaikeammaksi hoitaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset – nämä ovat melko harvinaisia (niitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista:

- herpesinfektiot, vyöruusu mukaan luettuna
- anemia, myös raudanpuutteesta johtuva anemia
- infektion tai tulehduksen merkit ja oireet
- psyykinen häiriö
- itsemurha-aikheet tai itsemurhayritys
- mahakatarri
- maksatulehdus
- maksan vajaatoiminta
- allerginen ihottuma
- eräät munuaisongelmat

- suositeltua suuremman lääkeannoksen ottaminen.

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset minkä tahansa yllä olevista haittavaikutuksista.

Yleiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

- heikentynyt ruokahalu
- nukkumisvaikeudet, poikkeavat unet, painajaisunet, poikkeava käyttäytyminen, syvä surumielisyyden tai arvottomuuden tunne
- huimauksen tunne, päänsärky
- pyöritys
- vatsan pingotus, vatsakipu, ripuli, mahalaukun tai suoliston runsas kaasunmuodostus, pahoinvointi, oksentelu, ruoansulatusvaivat, röyhtäily
- eräät ihottumatyypit (yleisempiä, kun valmistetta käytetään yhdessä darunaviirin kanssa)
- väsymys, epätavallinen väsymys tai heikkous, kuume
- kohonneet veren maksa-arvot, poikkeavat veren valkosolut, kohonneet veren rasva-arvot, sylkirauhasten tai haiman erittämän entsyymien suurentunut pitoisuus.

Melko harvinaiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

- karvatupentulehdus, influenssa, virusten aiheuttama ihoinfektio, infektion aiheuttama oksentelu tai ripuli, ylähengitysteiden infektio, imusolmukepaise
- syylä
- imusolmukekipu, infektioita vastaan taistelevien veren valkosolujen vähäinen määrä, kaulan, kainaloiden ja nivusten imusolmukkeiden turpoaminen
- allerginen reaktio
- lisääntynyt ruokahalu, diabetes, kohonneet veren kolesterolin ja rasva-arvot, korkeat veren sokeriarvot, voimakas janon tunne, voimakas laihtuminen, korkeat veren rasva-arvot (kuten kolesterolin ja triglyseridit), kehon rasvakudoksen häiriö
- ahdistuneisuuden tunne, sekavuuden tunne, masentunut mieliala, mielialan muutokset, paniikkikohtaus
- muistinmenetys, hermon puristuksesta johtuva käsikipu, tarkkaavaisuuden häiriö, nopeisiin asennon muutoksiin liittyvä huimaus, makuaistin muutokset, lisääntynyt uneliaisuus, voimattomuuden tunne, unohtelu, migreenipäänsärky, heikentynyt tuntoaisti, käsivarsien ja/tai jalkojen puuttuminen tai heikkous, kihelmöinti, unisuus, jännityspäänsärky, vapina, huono unen laatu
- näköhäiriöt
- korvien surina, suhina, vinkuminen, soiminen tai muu korvissa kuuluva jatkuva ääni
- sydämentykytykset, hidas sydämen syke, nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke
- kuumat aallot, korkea verenpaine
- käheä, rahiseva, kireä ääni, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus
- ylävatsakipu, peräsuolen vaivat, ummetus, suun kuivuminen, närästys, kipua niellessä, haimatulehdus, maha- tai pohjukaissuolihaava, verenvuoto peräaukosta, mahavaivat, ientulehdus, kielen turpoaminen, punoitus ja arkuus
- rasvan kertyminen maksaan
- akne, poikkeava hiustenlähtö tai hiusten oheneminen, ihon punoitus, rasvakudoksen poikkeava jakautuminen vartalossa, mihin voi kuulua rasvakudoksen väheneminen jaloista, käsivarsista ja kasvoista ja rasvan kertyminen vatsaan, runsas hikoilu, yöhikoilu, toistuvasta raapimisesta johtuva ihon paksuntuminen ja kutina, ihovaurio, kuiva iho
- nivelkipu, kipua aiheuttava nivelsairaus, selkäkipu, luum- tai lihaskipu, lihasten aristus tai heikkous, niskakipu, käsivarsien tai jalkojen kipu, jänteiden tulehdus, luun mineraalitiheyden pieneneminen
- munuaiskivet, yöllinen virtsaamistarve, munuaisrakkula
- erektiohäiriö, miehen rintojen suureneminen, vaihdevuosisoireet
- rintakehän oireet, vilunväristykset, kasvojen turvotus, hermostuneisuuden tunne, yleinen huonovointisuus, kyhmy kaulassa, käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus, kipu

- veren valkosolujen väheneminen, verihiutaleiden (veren hyytymistä edistävien solujen) väheneminen, munuaistoiminnan heikkenemiseen viittaava veriarvo, korkea verensokeriarvo, lihasentsyymien suurentunut pitoisuus veressä, sokeria virtsassa, punasoluja virtsassa, painon nousu, suurentunut vyötärönympäryys, veren valkuaisaineen (albumiinin) väheneminen, veren hyytymisaikan piteneminen.

Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

- hyperaktiivisuus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Isentressin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Pidä kuivatusaine purkissa. Herkkä kosteudelle. Älä niele kuivatusainetta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Isentress sisältää

Vaikuttava aine on raltegraviiri. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg raltegraviiria (kaliumina).

Muut aineet ovat: mikrokiteinen selluloosa, hypromelloosi 2910, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti. Lisäksi kalvopäällyste sisältää seuraavia apuaineita: laktoosimonohydraatti, hypromelloosi 2910, titaanidioksidi, triasetiini, keltainen rautaoksidi ja musta rautaoksidi. Tabletti saattaa sisältää myös vähäisiä määriä karnaubavahaa.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

600 mg:n kalvopäällysteinen tabletti on soikea ja keltainen, ja siinä on toisella puolella MSD:n yrityslogo sekä merkintä "242" ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

Saatavana on kaksi pakkauskokoa: 1 purkki, jossa on 60 tablettia ja kerrannaispakkaus, jossa on 3 purkkia, joissa kussakin on 60 tablettia. Purkki sisältää kuivatusaineen.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
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
medinfo.norway@msd.com

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@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 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
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@msd.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}> <{kuukausi VVVV}>.

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Isentress 25 mg purutabletit Isentress 100 mg purutabletit raltegraviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

Jos olet Isentress-hoitoa saavan lapsen vanhempi, lue tämä pakkausseloste huolellisesti yhdessä lapsesi kanssa.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Isentress on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Isentressiä
3. Miten Isentressiä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Isentressin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Isentress on ja mihin sitä käytetään

Mitä Isentress on

Isentressin vaikuttava aine on raltegraviiri. Isentress on viruslääke, joka vaikuttaa HI-viruksen aiheuttamaan immuunikatoon. Tämä virus on AIDS:in aiheuttaja.

Miten Isentress vaikuttaa

Virus tuottaa entsyymiä, jota kutsutaan HIV-integraasiksi. Se edesauttaa virusta monistumaan elimistösi soluissa. Isentress pysäyttää tämän entsyymin toiminnan. Käytettäessä muiden lääkkeiden kanssa, Isentress voi vähentää HI-viruksen määrää (kutsutaan ”viruskuormaksi”) veressä ja lisätä CD4-solujen määrää (nämä ovat veren valkosoluja, jotka ylläpitävät immuunijärjestelmän normaalia toimintaa ja auttavat taistelussa infektioita vastaan). HI-virusten määrän väheneminen veressä voi parantaa immuunijärjestelmän toimintaa. Tämä tarkoittaa, että elimistösi voi paremmin taistella infektiota vastaan.

Milloin Isentressiä käytetään

Isentress on tarkoitettu HIV-infektion hoitoon. Lääkäri on määrännyt sinulle Isentressiä pitämään HIV-infektiosi hallinnassa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Isentressiä

Älä ota Isentressiä

- jos olet allerginen raltegraviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Isentressiä. Muista, että Isentress ei paranna HIV-infektiota. Tämä tarkoittaa sitä, että voit edelleen saada infektioita tai muita HIV:hen liittyviä sairauksia. Sinun tulee käydä lääkärin vastaanotolla säännöllisesti tämän lääkkeen käytön aikana.

Mielenterveysongelmat

Kerro lääkärille, jos sinulla on aikaisemmin ollut masennusta tai psyykinen sairaus. Masennusta mukaan lukien itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä, on esiintynyt joillakin tätä lääkettä käyttävillä potilailla, erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai psyykinen sairaus.

Luusto-oireet

Joillekin retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi kehittyä luusairaus, josta käytetään nimeä osteonekroosi (luukudoksen kuolio, joka johtuu luun heikentyneestä verenkierrosta). Tämän sairauden mahdollisia riskitekijöitä voivat olla muun muassa retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidien käyttö, alkoholinkäyttö, vaikea immuunivasteen heikkeneminen ja suuri painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat nivelten jäykkyys, särky ja kipu (erityisesti lonkissa, polvissa ja olkapäissä) ja liikkumisvaikeudet. Ota yhteyttä lääkäriin, jos havaitset tällaisia oireita.

Maksaongelmat

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on aikaisemmin ollut maksaongelmia, myös B- tai C-hepatiitti. Lääkäri haluaa ehkä tutkia, kuinka vaikea maksasairautesi on, ennen kuin hän päättää, voitko käyttää tätä lääkettä.

Infektiot

Kerro heti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat mitä tahansa infektion oireita, kuten kuumetta ja/tai sairauden tunnetta. Joillakin potilailla, joiden HIV-infektio on edennyt ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistisia infektioita, voi esiintyä aikaisempaan infektiin liittyviä tulehduksen merkkejä tai oireita pian HIV-hoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta. Tällöin elimistö voi taistella infektioita vastaan, jotka ovat voineet olla oireettomina elimistössä.

Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmentua myös autoimmunisairauksia (tila, joka ilmentuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmunisairauksia voi ilmentua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

Lihasoireet

Ota heti yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan, jos sinulla esiintyy selittämätöntä lihaskipua, lihasten aritusta tai lihasheikkoutta tämän lääkkeen käytön aikana.

Iho-oireet

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmentuu ihottumaa. Vaikeita ja hengenvaarallisia ihoreaktioita sekä yliherkkyysoireita on esiintynyt joillakin tätä lääkettä käyttävillä potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja Isentress

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkärin määräämiä lääkkeitä tai lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Isentressillä voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää:

- antasideja (mahan happamuutta vähentäviä tai neutraloivia lääkkeitä ruoansulatusvaivojen tai närästyksen lievittämiseen). Isentressiä ei suositella käytettävän tiettyjen antasidien (alumiinia ja/tai magnesiumia sisältävien) kanssa. Keskustele lääkärin kanssa antasideista, joita voit käyttää.
- rautasuolat (raudanpuutteen ja anemian hoitoon ja ehkäisyyn). Rautasuolujen ja Isentress-valmisteen ottamisen välillä on oltava vähintään kaksi tuntia, koska nämä lääkevalmisteet voivat vähentää Isentress-valmisteen tehoa.
- rifampisiinia (lääke, jota käytetään joidenkin infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon), koska se voi pienentää Isentressin pitoisuuksia. Lääkäri saattaa harkita Isentress-annoksen suurentamista, jos käytät rifampisiinia.

Isentressin ottaminen ruuan ja juoman kanssa

Ks. kohta 3.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Isentress-purutabletteja ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, koska niitä ei ole tutkittu raskaana olevien naisten hoidossa.
- Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.
- Jos imetät tai harkitset imettämistä, keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.

Kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä käytä mitään työvälineitä tai koneita äläkä aja autoa tai pyöräile, jos tunnet huimausta otettuasi tätä lääkettä.

Isentress 25 mg purutabletti

Isentress 25 mg purutabletit sisältävät fruktoosia

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 0,54 mg fruktoosia per tabletti.

Fruktoosi voi vahingoittaa hampaita.

Isentress 25 mg purutabletit sisältävät sorbitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 1,5 mg sorbitolia (E 420) per tabletti.

Isentress 25 mg purutabletit sisältävät sakkaroosia

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 3,5 mg sakkaroosia per 25 mg:n purutabletti.

Sakkaroosi voi olla haitallinen hampaille.

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Isentress 25 mg purutabletit sisältävät aspartaamia

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 0,47 mg aspartaamia (E 951) per 25 mg:n purutabletti, mikä vastaa korkeintaan 0,05 mg fenyylialaniinia. Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU), harvinainen sairaus, jossa fenyylialaniinia kertyy elimistöön, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä riittävästi.

Isentress 25 mg purutabletit sisältävät natriumia

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

Isentress 100 mg purutabletit

Isentress 100 mg purutabletit sisältävät fruktoosia

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 1,07 mg fruktoosia per tabletti.
Fruktoosi voi vahingoittaa hampaita.

Isentress 100 mg purutabletit sisältävät sorbitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 2,9 mg sorbitolia (E 420) per tabletti.

Isentress 100 mg purutabletit sisältävät sakkaroosia

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 7 mg sakkaroosia per 100 mg:n purutabletti.
Sakkaroosi voi olla haitallinen hampaille.

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Isentress 100 mg purutabletit sisältävät aspartaamia

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 0,93 mg aspartaamia (E 951) per 100 mg:n purutabletti, mikä vastaa korkeintaan 0,10 mg fenyyylialaniinia. Aspartaami on fenyyylialaniinin lähde. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU), harvinainen sairaus, jossa fenyyylialaniinia kertyy elimistöön, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä riittävästi.

Isentress 100 mg purutabletit sisältävät natriumia

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

3. Miten Isentressiä otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma. Isentressiä on otettava yhdessä muiden HIV-lääkkeiden kanssa.

100 mg:n purutabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen puolikkaaseen. Tablettien puolittamista on kuitenkin pyrittävä välttämään, mikäli mahdollista.

Kuinka paljon Isentressiä otetaan

2–11-vuotiaat lapset

Lääkäri määrää purutablettien annoksen lapsen iän ja painon mukaan. Annos ei saa olla suurempi kuin 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Lääkäri kertoo, kuinka monta purutablettia lapsen on otettava.

Isentress on saatavana myös 400 mg:n tablettina, 600 mg:n tablettina ja rakeina oraalisuspensiota varten.

Älä vaihda purutablettien, rakeiden oraalisuspensiota varten, 600 mg:n tablettien tai 400 mg:n tablettien välillä neuvottelematta ensin lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

Lasten on käytävä lääkärin vastaanotolla sovitun aikataulun mukaan, sillä Isentress-annostusta on muutettava, kun lapsi kasvaa tai hänen painonsa nousee. Lääkäri saattaa myös määrätä 400 mg:n tabletteja, kun lapsi pystyy nielemään tabletin.

Tämä lääke voidaan ottaa ruoan tai juoman kanssa tai tyhjään mahaan.

Jos otat enemmän Isentressiä kuin sinun pitäisi

Älä ota tabletteja enempää kuin lääkäri suosittelee. Jos otat liian monta tablettia, ota yhteys lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Isentressin

- Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti muistettuasi.
- Jos kuitenkin on seuraavan annoksen aika, jätä unohtamasi annos väliin ja jatka tavallisen annostuksen mukaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Isentressin oton

On tärkeää, että otat Isentressiä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Älä muuta annosta tai lopeta tämän lääkkeen käyttöä ennen kuin olet keskustellut lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa. Älä lopeta lääkkeen ottamista, koska:

- On hyvin tärkeää ottaa kaikki HIV-lääkkeet ohjeen mukaan ja oikeaan aikaan päivästä, koska lääke vaikuttaa silloin paremmin. Se vähentää myös mahdollisuutta, että HI-viruksesi tulisi vastustuskykyiseksi lääkkeellesi (ns. ”lääkeresistenssi”).
- Kun Isentress-lääkkeesi ovat loppumassa, hae lisää lääkäriltä tai apteekista. On hyvin tärkeää, ettet ole ilman lääkettä edes lyhyttä aikaa. Virusmäärä veressäsi voi lisääntyä, jos olet ilman lääkettä lyhyenkin ajan. Tämä voi johtaa siihen, että HI-virus muuttuu vastustuskykyiseksi Isentressille ja tulee vaikeammaksi hoitaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset – nämä ovat melko harvinaisia (niitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista:

- herpesinfektiot, vyöruusu mukaan luettuna
- anemia, myös raudanpuutteesta johtuva anemia
- infektion tai tulehduksen merkit ja oireet
- psyykinen häiriö
- itsemurha-aikeet tai itsemurhayritys
- mahakatarri
- maksatulehdus
- maksan vajaatoiminta
- allerginen ihottuma
- eräät munuaisongelmat
- suositeltua suuremman lääkeannoksen ottaminen

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset minkä tahansa yllä olevista haittavaikutuksista.

Yleiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

- heikentynyt ruokahalu
- nukkumisvaikeudet, poikkeavat unet, painajaisunet, poikkeava käyttäytyminen, syvä surumielisyyden tai arvottomuuden tunne
- huimauksen tunne, päänsärky
- pyörrytys
- vatsan pingotus, vatsakipu, ripuli, mahalaukun tai suoliston runsas kaasunmuodostus, pahoinvointi, oksentelu, ruoansulatusvaivat, röyhtäily

- eräät ihottumatyypit (yleisempiä, kun valmistetta käytetään yhdessä darunaviirin kanssa)
- väsymys, epätavallinen väsymys tai heikkous, kuume
- kohonneet veren maksa-arvot, poikkeavat veren valkosolut, kohonneet veren rasva-arvot, sylkirauhasten tai haiman erittämän entsyymien suurentunut pitoisuus.

Melko harvinaiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

- karvatupentulehdus, influenssa, virusten aiheuttama ihoinfektio, infektion aiheuttama oksentelu tai ripuli, ylähengitysteiden infektio, imusolmukepaise
- syylä
- imusolmukekipu, infektioita vastaan taistelevien veren valkosolujen vähäinen määrä, kaulan, kainaloiden ja nivusten imusolmukkeiden turpoaminen
- allerginen reaktio
- lisääntynyt ruokahalu, diabetes, kohonneet veren kolesterolin ja rasva-arvot, korkeat verensokeriarvot, voimakas janon tunne, voimakas laihtuminen, korkeat veren rasva-arvot (kuten kolesterolin ja triglyseridit), kehon rasvakudoksen häiriö
- ahdistuneisuuden tunne, sekavuuden tunne, masentunut mieliala, mielialan muutokset, paniikkikohtaus
- muistinmenetys, hermon puristuksesta johtuva käsikipu, tarkkaavaisuuden häiriö, nopeisiin asennon muutoksiin liittyvä huimaus, makuaistin muutokset, lisääntynyt uneliaisuus, voimattomuuden tunne, unohtelu, migreenipäänsärky, heikentynyt tuntoaisti, käsivarsien ja/tai jalkojen puuttuminen tai heikkous, kihelmöinti, unisuus, jännityspäänsärky, vapina, huono unen laatu
- näköhäiriöt
- korvien surina, suhina, vinkuminen, soiminen tai muu korvissa kuuluva jatkuva ääni
- sydämentykytys, hidas sydämen syke, nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke
- kuumat aallot, korkea verenpaine
- käheä, rahiseva, kireä ääni, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus
- ylävatsakipu, peräsuolen vaivat, ummetus, suun kuivuminen, närästys, kipu niellessä, haimatulehdus, maha- tai pohjukaissuolihaava, verenvuoto peräaukosta, mahavaivat, ientulehdus, kielen turpoaminen, punoitus ja arkuus
- rasvan kertyminen maksaan
- akne, poikkeava hiustenlähtö tai hiusten oheneminen, ihon punoitus, rasvakudoksen poikkeava jakautuminen vartalossa, mihin voi kuulua rasvakudoksen väheneminen jaloista, käsivarsista ja kasvoista ja rasvan kertyminen vatsaan, runsas hikoilu, yöhikoilu, toistuvasta raapimisesta johtuva ihon paksuuntuminen ja kutina, ihovaurio, kuiva iho
- nivelkipu, kipua aiheuttava nivelsairaus, selkäkipu, luu- tai lihaskipu, lihasten aristus tai heikkous, niskakipu, käsivarsien tai jalkojen kipu, jänteiden tulehdus, luun mineraalitiheyden pieneneminen
- munuaiskivet, yöllinen virtsaamistarve, munuaisrakkula
- erektiohäiriö, miehen rintojen suureneminen, vaihdevuosisoireet
- rintakehän oireet, vilunväristykset, kasvojen turvotus, hermostuneisuuden tunne, yleinen huonovointisuus, kyhmy kaulassa, käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus, kipu
- veren valkosolujen väheneminen, verihiutaleiden (veren hyytymistä edistävien solujen) väheneminen, munuaistoiminnan heikkenemiseen viittaava veriarvo, korkea verensokeriarvo, lihasentsyymien suurentunut pitoisuus veressä, sokeria virtsassa, punasoluja virtsassa, painon nousu, suurentunut vyötärönympäryys, veren valkuaisaineen (albumiinin) väheneminen, veren hyytymisajan piteneminen

Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

- hyperaktiivisuus

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä

pakkauselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Isentressin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Pidä kuivatusaine purkissa. Herkkä kosteudelle. Älä niele kuivatusainetta.
- Tämä valmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita ennen purkin avaamista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Isentress sisältää

Vaikuttava aine on raltegraviiri.

Purutabletit 25 mg:

Yksi purutabletti sisältää 25 mg raltegraviiria (kaliumina).

Muut aineet ovat: hydroksipropyyliselluloosa, sukraloosi, sakkariininatium, natriumsitraattidihydraatti, mannitoli (E 421), keltainen rautaoksidi, monoammoniumglykyrritsinaatti, sorbitoli (E 420), fruktoosi, luontaiset ja keinotekoiset makuaineet (appelsiini, banaani ja makua peittävä aine), aspartaami (E 951), sakkaroosi, krospovidoni tyyppi A, magnesiumstearaatti, natriumstearyylifumaraatti, etyyliiselluloosa 20 cP, ammoniumhydroksidi, keskipitkäketjuiset triglyseridit, öljyhappo, hypromelloosi 2910/6cP ja makrogoli/PEG 400.

Purutabletit 100 mg:

Yksi purutabletti sisältää 100 mg raltegraviiria (kaliumina).

Muut aineet ovat: hydroksipropyyliselluloosa, sukraloosi, sakkariininatium, natriumsitraattidihydraatti, mannitoli (E 421), punainen rautaoksidi, keltainen rautaoksidi, monoammoniumglykyrritsinaatti, sorbitoli (E 420), fruktoosi, luontaiset ja keinotekoiset makuaineet (appelsiini, banaani ja makua peittävä aine), aspartaami (E 951), sakkaroosi, krospovidoni tyyppi A, magnesiumstearaatti, natriumstearyylifumaraatti, etyyliiselluloosa 20 cP, ammoniumhydroksidi, keskipitkäketjuiset triglyseridit, öljyhappo, hypromelloosi 2910/6cP ja makrogoli/PEG 400.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Isentress purutabletit 25 mg:

Appelsiinin ja banaanin makuinen purutabletti on pyöreä ja vaaleankeltainen, ja siinä on toisella puolella MSD:n yrityslogo ja toisella puolella merkintä "473".

Saatavana on yksi pakkauskoko: 1 purkki, jossa on 60 tablettia. Purkki sisältää kuivatusaineen.

Isentress purutabletit 100 mg:

Vaalean oranssi, appelsiinin ja banaanin makuinen, soikea purutabletti, jonka molemmilla puolilla on jakouurre. Tabletin toisella puolella on MSD:n yrityslogo ja merkintä "477", toisella puolella ei ole merkintöjä.

Saatavana on yksi pakkauskoko: 1 purkki, jossa on 60 tablettia. Purkki sisältää kuivatusaineen.

Мyyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
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
medinfo.norway@msd.com

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 ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@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 67025300
dpoc.latvia@msd.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 1 520 4201
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@msd.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}> <{kuukausi VVVV}>.

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Isentress 100 mg rakeet oraalisuspensiota varten raltegraviiri

Jos olet Isentress-hoitoa saavan lapsen vanhempi tai hoitaja, lue tämä pakkausseloste huolellisesti.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin alat antaa tätä lääkettä lapsellesi, sillä se sisältää tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Isentress on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Isentressiä
3. Miten Isentressiä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Isentressin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. **Käyttöohjeet** – katso Käyttöohjeet-kirjasta ohjeet lääkkeen valmistamisesta ja antamisesta

1. Mitä Isentress on ja mihin sitä käytetään

Mitä Isentress on

Isentressin vaikuttava aine on raltegraviiri. Isentress on viruslääke, joka vaikuttaa HI-viruksen aiheuttamaan immuunikatoon. Tämä virus on AIDS:in aiheuttaja.

Miten Isentress vaikuttaa

Virus tuottaa entsyymiä, jota kutsutaan HIV-integraasiksi. Se edesauttaa virusta monistumaan elimistösi soluissa. Isentress pysäyttää tämän entsyymin toiminnan. Käytettäessä muiden lääkkeiden kanssa, Isentress voi vähentää HI-viruksen määrää (kutsutaan ”viruskuormaksi”) veressäsi ja lisätä CD4-solujen määrää (nämä ovat veren valkosoluja, jotka ylläpitävät immuunijärjestelmän normaalia toimintaa ja auttavat taistelussa infektioita vastaan). HI-virusten määrän väheneminen veressä voi parantaa immuunijärjestelmän toimintaa. Tämä tarkoittaa, että elimistösi voi paremmin taistella infektiota vastaan.

Milloin Isentressiä käytetään

Isentress on tarkoitettu HIV-infektion hoitoon aikuisille, nuorille, lapsille, leikki-ikäisille ja imeväisille ja äidin HIV-1-infektioon altistuneiden vastasyntyneiden hoitoon. Lääkäri on määrännyt sinulle Isentressiä pitämään HIV-infektiosi hallinnassa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Isentressiä

Älä ota Isentressiä

- jos olet allerginen raltegraviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Isentressiä. Muista, että Isentress ei paranna HIV-infektiota. Tämä tarkoittaa sitä, että voit edelleen saada infektioita tai muita HIV:hen liittyviä sairauksia. Sinun tulee käydä lääkärin vastaanotolla säännöllisesti tämän lääkkeen käytön aikana.

Mielenterveysongelmat

Kerro lääkärille, jos sinulla on aikaisemmin ollut masennusta tai psyykinen sairaus. Masennusta mukaan lukien itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä, on esiintynyt joillakin tätä lääkettä käyttävillä potilailla, erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai psyykinen sairaus.

Luusto-oireet

Joillekin retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi kehittyä luusairaus, josta käytetään nimeä osteonekroosi (luukudoksen kuolio, joka johtuu luun heikentyneestä verenkierrosta). Tämän sairauden mahdollisia riskitekijöitä voivat olla muun muassa retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidien käyttö, alkoholinkäyttö, vaikea immuunivasteen heikkeneminen ja suuri painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat nivelten jäykkyys, särky ja kipu (erityisesti lonkissa, polvissa ja olkapäissä) ja liikkumisvaikeudet. Ota yhteyttä lääkäriin, jos havaitset tällaisia oireita.

Maksaongelmat

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on aikaisemmin ollut maksaongelmia, myös B- tai C-hepatiitti. Lääkäri haluaa ehkä tutkia, kuinka vaikea maksasairautesi on, ennen kuin hän päättää, voitko käyttää tätä lääkettä.

Infektiot

Kerro heti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat mitä tahansa infektion oireita, kuten kuumetta ja/tai sairauden tunnetta. Joillakin potilailla, joiden HIV-infektio on edennyt ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistisia infektioita, voi esiintyä aikaisempaan infektiin liittyviä tulehduksen merkkejä tai oireita pian HIV-hoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta. Tällöin elimistö voi taistella infektioita vastaan, jotka ovat voineet olla oireettomina elimistössä.

Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmentua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmentuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmentua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

Lihasoireet

Ota heti yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan, jos sinulla esiintyy selittämätöntä lihaskipua, lihasten aritusta tai lihasheikkoutta tämän lääkkeen käytön aikana.

Iho-oireet

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmentuu ihottumaa. Vaikeita ja hengenvaarallisia ihoreaktioita sekä yliherkkyysoireita on esiintynyt joillakin tätä lääkettä käyttävillä potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja Isentress

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkärin määräämiä lääkkeitä tai lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Isentressillä voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää:

- antasideja (mahan happamuutta vähentäviä tai neutraloivia lääkkeitä ruoansulatusvaivojen tai närästyksen lievittämiseen). Isentressiä ei suositella käytettävän tiettyjen antasidien (alumiinia ja/tai magnesiumia sisältävien) kanssa. Keskustele lääkärin kanssa antasideista, joita voit käyttää.
- rautasuolat (raudanpuutteen ja anemian hoitoon ja ehkäisyyn). Rautasuolojen ja Isentress-valmisteen ottamisen välillä on oltava vähintään kaksi tuntia, koska nämä lääkevalmisteet voivat vähentää Isentress-valmisteen tehoa.
- rifampisiinia (lääke, jota käytetään joidenkin infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon), koska se voi pienentää Isentressin pitoisuuksia. Lääkäri saattaa harkita Isentress-annoksen suurentamista, jos käytät rifampisiinia.

Isentressin ottaminen ruuan ja juoman kanssa

Ks. kohta 3.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Isentress rakeita oraalisuspensiota varten ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, koska niitä ei ole tutkittu raskaana olevien naisten hoidossa.
- Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.
- Jos imetät tai harkitset imettämistä, keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.

Kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä käytä mitään työvälineitä tai koneita äläkä aja autoa tai pyöräile, jos tunnet huimausta otettuasi tätä lääkettä.

Isentress 100 mg rakeet oraalisuspensiota varten sisältävät fruktoosia

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 0,5 mg fruktoosia per annospussi. Fruktoosi voi vahingoittaa hampaita.

Isentress 100 mg rakeet oraalisuspensiota varten sisältävät sorbitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 1,5 mg sorbitolia (E 420) per annospussi.

Isentress 100 mg rakeet oraalisuspensiota varten sisältävät sakkaroosia

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 4,7 mg sakkaroosia per annospussi. Sakkaroosi voi olla haitallinen hampaille.

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Isentress 100 rakeet oraalisuspensiota varten sisältävät natriumia

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

3. Miten Isentressiä otetaan

Anna tätä lääkettä lapselle juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lapsen lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet

epävarma. Isentressiä on otettava yhdessä muiden HIV-lääkkeiden kanssa.

- Katso Käyttöohjeet-kirjasta, kuinka Isentress valmistetaan ja annos annetaan. Säilytä kirjanen ja seuraa sen ohjeita aina kun valmistat lääkeannoksen. Ota kirjanen mukaan lapsen lääkärikäynneille.
- Varmista, että lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja kertoo sinulle, kuinka sekoitat ja annat oikean annoksen lapselle.
- Rakeet täytyy sekoittaa veteen ennen käyttöä. Sinun täytyy antaa lääke lapselle 30 minuutin kuluessa sen valmistamisesta.
- Annos muuttuu ajan myötä. Varmista, että noudatat lääkärin antamia ohjeita. Lääkäri kertoo sinulle jos ja milloin sinun täytyy lopettaa Isentress-valmisteen anto lapselle.

Kuinka paljon Isentressiä otetaan

Lääkäri määrää oraalisuspension annoksen imeväisen tai leikki-ikäisen lapsen iän ja painon mukaan. Lääkäri kertoo, kuinka paljon oraalisuspensiota imeväisen tai leikki-ikäisen lapsen on otettava.

Lapsi voi ottaa tämän lääkkeen ruuan tai juoman kanssa tai tyhjään mahaan.

Isentress on saatavana myös 400 mg:n tablettina, 600 mg:n tablettina ja purutablettina.

Älä vaihda rakeiden oraalisuspensiota varten, purutablettien, 600 mg:n tablettien tai 400 mg:n tablettien välillä neuvottelematta ensin lapsen lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

Lasten on käytävä lääkärin vastaanotolla sovitun aikataulun mukaan, sillä Isentress-annostusta on muutettava, kun lapsi kasvaa tai hänen painonsa nousee. Lääkäri saattaa myös määrätä purutabletteja, kun lapsi pystyy pureskelemaan tabletin.

Jos otat enemmän Isentressiä kuin sinun pitäisi

Älä ota Isentressiä enempää kuin lääkäri suosittelee. Jos otat liian suuren annoksen, ota yhteys lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Isentressin

- Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti muistettuasi.
- Jos kuitenkin on seuraavan annoksen aika, jätä unohtamasi annos väliin ja jatka tavallisen annostuksen mukaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Isentressin oton

On tärkeää, että otat Isentressiä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Älä muuta annosta tai lopeta tämän lääkkeen käyttöä ennen kuin olet keskustellut lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa. Älä lopeta lääkkeen ottamista, koska:

- On hyvin tärkeää ottaa kaikki HIV-lääkkeet ohjeen mukaan ja oikeaan aikaan päivästä, koska lääke vaikuttaa silloin paremmin. Se vähentää myös mahdollisuutta, että HI-viruksesi tulisi vastustuskykyiseksi lääkkeellesi (ns. ”lääkeresistenssi”).
- Kun Isentress-lääkkeesi ovat loppumassa, hae lisää lääkäriltä tai apteekista. On hyvin tärkeää, ettet ole ilman lääkettä edes lyhyttä aikaa. Virusmäärä veressäsi voi lisääntyä, jos olet ilman lääkettä lyhyenkin ajan. Tämä voi johtaa siihen, että HI-virus muuttuu vastustuskykyiseksi Isentressille ja tulee vaikeammaksi hoitaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat hättavaikutukset – nämä ovat melko harvinaisia (niitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista:

- herpesinfektiot, vyöruusu mukaan luettuna
- anemia, myös raudanpuutteesta johtuva anemia
- infektion tai tulehduksen merkit ja oireet
- psyykkinen häiriö
- itsemurha-aikheet tai itsemurhayritys
- mahakatarri
- maksatulehdus
- maksan vajaatoiminta
- allerginen ihottuma
- eräät munuaisongelmat
- suositeltua suuremman lääkeannoksen ottaminen

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset minkä tahansa yllä olevista hättavaikutuksista.

Yleiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

- heikentynyt ruokahalu
- nukkumisvaikeudet, poikkeavat unet, painajaisunet, poikkeava käyttäytyminen, syvä surullisuuden ja arvottomuuden tunne
- huimauksen tunne, päänsärky
- pyöritys
- vatsan pingotus, vatsakipu, ripuli, mahalaukun tai suoliston runsas kaasunmuodostus, pahoinvointi, oksentelu, ruoansulatusvaivat, röyhtäily
- eräät ihottumatyyppit (yleisempiä, kun valmistetta käytetään yhdessä darunaviirin kanssa)
- väsymys, epätavallinen väsymys tai heikkous, kuume
- kohonneet veren maksa-arvot, poikkeavat veren valkosolut, kohonneet veren rasva-arvot, sylkirauhasten tai haiman erittämän entsyymien suurentunut pitoisuus.

Melko harvinaiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

- karvatupentulehdus, influenssa, virusten aiheuttama ihoinfektio, infektion aiheuttama oksentelu tai ripuli, ylähengitysteiden infektio, imusolmukepaise
- sylä
- imusolmukekipu, infektioita vastaan taistelevien veren valkosolujen vähäinen määrä, kaulan, kainaloiden ja nivusten imusolmukkeiden turpoaminen
- allerginen reaktio
- lisääntynyt ruokahalu, diabetes, kohonneet veren kolesterolin ja rasva-arvot, korkeat verensokeriarvot, voimakas janon tunne, voimakas laihtuminen, korkeat veren rasva-arvot (kuten kolesterolin ja triglyseridit), kehon rasvakudoksen häiriö
- ahdistuneisuuden tunne, sekavuuden tunne, masentunut mieliala, mielialan muutokset, paniikkikohtaus
- muistinmenetys, hermon puristuksesta johtuva käsikipu, tarkkaavaisuuden häiriö, nopeisiin asennon muutoksiin liittyvä huimaus, makuaistin muutokset, lisääntynyt uneliaisuus, voimattomuuden tunne, unohtelu, migreenipäänsärky, heikentynyt tuntoaisti, käsivarsien ja/tai jalkojen puuttuminen tai heikkous, kihelmöinti, unisuus, jännityspäänsärky, vapina, huono unen laatu
- näköhäiriöt
- korvien surina, suhina, vinkuminen, soiminen tai muu korvissa kuuluva jatkuva ääni
- sydämentykytys, hidas sydämen syke, nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke
- kuumat aallot, korkea verenpaine
- käheä, rahiseva, kireä ääni, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus

- ylävatsakipu, peräsuolen vaivat, ummetus, suun kuivuminen, närästys, kipu niellessä, haimatulehdus, maha- tai pohjukaissuolihaava, verenvuoto peräaukosta, mahavaivat, ientulehdus, kielen turpoaminen, punoitus ja arkuus
- rasvan kertyminen maksaan
- akne, poikkeava hiustenlähtö tai hiusten oheneminen, ihon punoitus, rasvakudoksen poikkeava jakautuminen vartalossa, mihin voi kuulua rasvakudoksen väheneminen jaloista, käsivarsista ja kasvoista ja rasvan kertyminen vatsaan, runsas hikoilu, yöhikoilu, toistuvasta raapimisesta johtuva ihon paksuuntuminen ja kutina, ihovaurio, kuiva iho
- nivelkipu, kipua aiheuttava nivelsairaus, selkäkipu, luu- tai lihaskipu, lihasten aristus tai heikkous, niskakipu, käsivarsien tai jalkojen kipu, jänteiden tulehdus, luun mineraalitiheyden pieneneminen
- munuaiskivet, yöllinen virtsaamistarve, munuaisrakkula
- erektiohäiriö, miehen rintojen suureneminen, vaihdevuosisoireet
- rintakehän oireet, vilunväristykset, kasvojen turvotus, hermostuneisuuden tunne, yleinen huonovointisuus, kyhmy kaulassa, käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus, kipu
- veren valkosolujen väheneminen, verihiutaleiden (veren hyytymistä edistävien solujen) väheneminen, munuaistoiminnan heikkenemiseen viittaava veriarvo, korkea verensokeriarvo, lihasentsyymien suurentunut pitoisuus veressä, sokeria virtsassa, punasoluja virtsassa, painon nousu, suurentunut vyötärönympäryys, veren valkuaisaineen (albumiinin) väheneminen, veren hyytymisajan piteneminen

Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

- hyperaktiivisuus

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Isentressin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja annospussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Oraalisuspensio on annettava potilaalle 30 minuutin kuluessa sen valmistamisesta.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
- Tämä valmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Älä avaa Isentress-pussia ennen kuin olet aloittanut lääkkeen valmistelun.

Katso Käyttöohjeet-kirjasesta ohjeet, kuinka jäljelle jäänyt lääke on hävitettävä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Isentress sisältää

Vaikuttava aine on raltegraviiri. Yksi kertakäyttöinen annospussi rakeita oraalisuspensiota varten sisältää 100 mg raltegraviiria (kaliumina).

Muut aineet ovat: hydroksi-propyyli-selluloosa, sukraloosi, mannitoli (E 421), monoammoniumglykyrritsinaatti, sorbitoli (E 420), fruktoosi, banaaniaromi, sakkaroosi, kros-povidoni tyyppi A, magnesiumstearaatti, etyyli-selluloosa 20 cP, ammoniumhydroksidi, keskipitkätaijuiset

triglyseridit, öljyhappo, hypromelloosi 2910/6cP, makrogoli/PEG 400, mikrokiteinen selluloosa ja karmelloosinatrium.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Rakeet oraalisuspensiota varten ovat banaaninmakuista valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta, jossa voi olla keltaisia tai vaalean- tai kellanruskeita hiukkasia, ja ne on pakattu kertakäyttöisiin annospusseihin.

Saatavana on yksi pakkauskoko: 1 pahvikotelo, jossa on 60 annospussia, kaksi 10 ml:n ruiskua, kaksi 3 ml:n ruiskua, kaksi 1 ml:n ruiskua, kaksi sekoitusastiaa, tämä pakkausseloste ja Käyttöohjeet-kirjanen. Yksi kertakäyttöinen annospussi sisältää 100 mg raltegraviiria, joka sekoitetaan 10 ml:aan vettä. Näin saadun valmiin suspension lopullinen lääkeainepitoisuus on 10 mg/ml.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.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 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.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 ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@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 67025300
dpoc.latvia@msd.com

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 1 520 4201
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@msd.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}> <{kuukausi VVVV}>.

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

Käyttöohjeet
Ota tämä kirjanen mukaan lääkärikäynneille.

Isentress 100 mg rakeet oraalisuspensiota varten
raltegraviiri

Käyttöohjeet
vauvoille

Huolehdi, että olet lukenut ja ymmärtänyt nämä ohjeet.

Ennen kuin aloitat

HUOM: Huolehdi, että lääkäri näyttää kuinka Isentress oraalisuspensio valmistetaan ja annetaan.

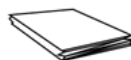
- Varmista, että ymmärrät nämä ohjeet ennen kuin aloitat. Jos olet epävarma, ota yhteyttä lääkäriin.
- On erittäin tärkeää, että mitaat veden ja Isentress-valmisteen tarkkaan ja käytät oikeaa ruiskua.
- Ennen kuin annat Isentress-valmistetta lapselle, tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä. Viimeinen käyttöpäivämäärä on merkitty ulkopakkaukseen ja Isentress-annospussiin.
- Isentress-annos riippuu lapsen iästä ja painosta, joten se muuttuu ajan kuluessa. Lääkäri kertoo sinulle oikean annoksen jokaisen vastaanottokäynnin yhteydessä lapsen punnitsemisen jälkeen. Huolehdi lääkärikäynneistä, jotta saat uudet annosohjeet lapsen kasvaessa. Lapsen ensimmäisen syntymäviikon aikana Isentress annetaan kerran vuorokaudessa. Tämän jälkeen se annetaan kahdesti vuorokaudessa.
- Tämä kirjanen antaa ohjeet:
 - Isentress-valmisteen sekoittaminen nestemäiseksi
 - Oikean annoksen mittaaminen ruiskulla
 - Isentress-valmisteen anto lapselle
 - Puhdistus

Pakkauksen sisältö

- Ulkopakkaus



- Käyttöohjeet (tämä kirjanen)



- Pakkausseloste

- 2 sekoitusastiaa



- 60 annospussia Isentress-rakeita



- 6 ruiskua



2 **sinistä** (10 ml) ruiskua



2 **vihreää** (3 ml) ruiskua



2 **valkoista** (1 ml) ruiskua

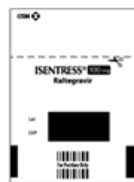
Pakkauksessa on yksi ylimääräinen astia ja ruiskupakkaus häviämisen tai rikkoutumisen varalta. Älä käytä rikkiäisiä kuppeja tai ruiskuja.

Vaihe 1. Valmistaudu

- Laita lapsi turvalliseen paikkaan. Tarvitset molempia käsiä Isentress-valmisteen valmistamiseen.
- Pese kätesi saippualla ja vedellä.
- Ota pakkauksesta yhteen annokseen tarvittavat välineet ja laita ne puhtaalle pinnalle.



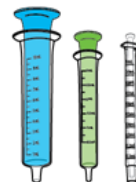
1 sekoitusastia
(Nosta kansi
läpän avulla
ennen käyttöä)



1 annospussi
Isentress-
rakeita



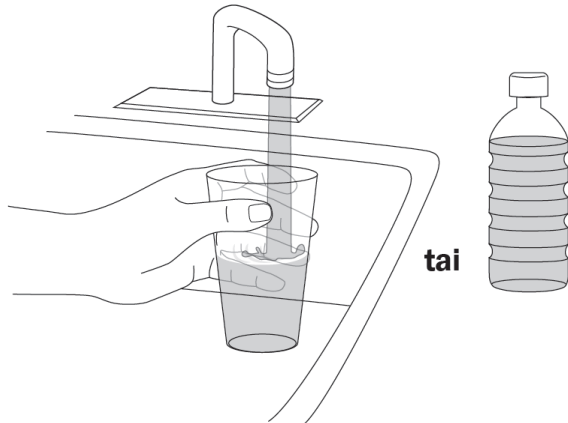
puhdas lasi



3 ruiskua
(Ota kaikki koot
valmiiksi esille, mutta
tarvitset vain yhden tai
kaksi riippuen
annoskoosta)

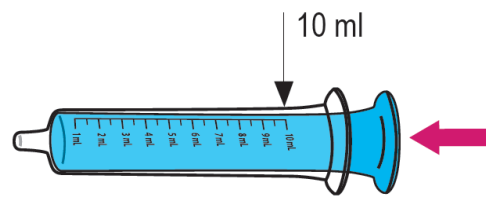
Vaihe 2. Täytä lasi vedellä

Täytä puhdas lasi huoneenlämpöisellä juomavedellä tai käytä hiilihapotonta pullovettä.

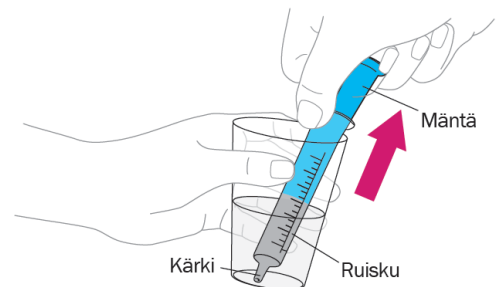


Vaihe 3. Täytä sininen ruisku vedellä

Työnnä **sinisen** ruiskun mäntää ruiskuun sisään niin syvälle kuin se menee.

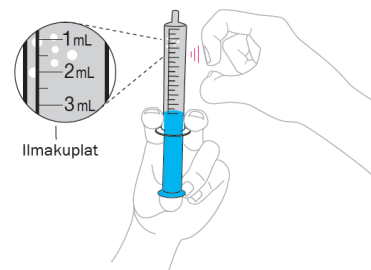


Laita ruiskun kärki lasiin. Vedä mäntää ja pysäytä 10 ml:n kohdalla.

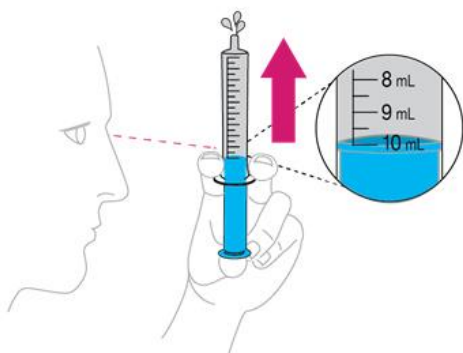


Vaihe 4. Tarkista ilmakuplat

Pidä ruiskua kärki ylöspäin. Naputtele ruiskua sormella siirtääksesi ilmakuplat ylöspäin.

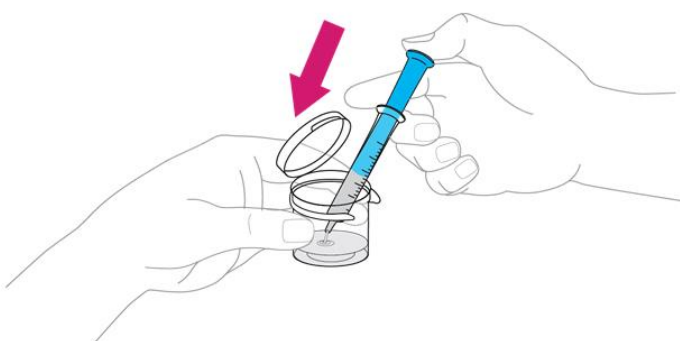


Työnnä mäntää hitaasti ylöspäin, jotta ilma tulee ulos.



Tarkista uudelleen ruiskun vesimäärä. Jos vettä on vähemmän kuin 10 ml, laita ruiskun kärki takaisin veteen ja vedä mäntä 10 ml:n kohdalle.

Vaihe 5. Lisää 10 ml vettä sekoitusastiaan



Vaihe 6. Lisää Isentress astiaan

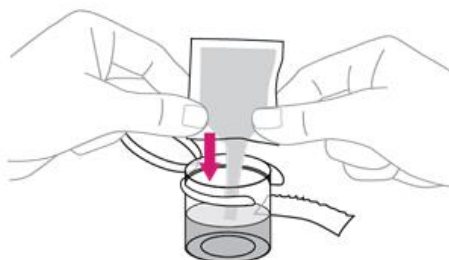
Huomaa ennen Isentress-valmisteen lisäämistä:

Varmista, että sinä ja lapsi olette valmiita! Käytä Isentress 30 minuutin kuluessa sekoittamisesta. Hävitä käyttämättä jäänyt Isentress-määrä sen jälkeen kun olet antanut annoksen lapselle.



Revi tai leikkaa annospussi auki ja lisää kaikki rakeet sekoitusastian veteen. Varmista, että annospussi on täysin tyhjä.

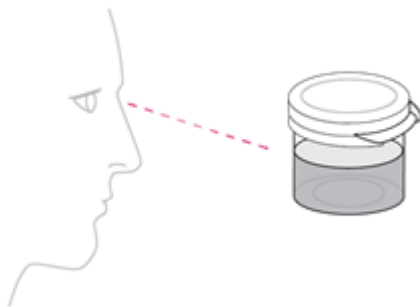
Ota yksi Isentress-annospussi ja ravista kaikki rakeet annospussin pohjalle.



Vaihe 7. Sekoita Isentress ja vesi

Sulje sekoitusastian kansi. Pyörittele sekoitusastiaa varovasti 45 sekunnin ajan pyörivällä liikkeellä sekoittaaksesi veden ja rakeet. Käytä kelloa tai sekuntikelloa 45 sekunnin mittaamiseksi. **ÄLÄ RAVISTA** seosta.





Varmista, että rakeet ovat sekoittuneet.
 Jos seos ei ole sekoittunut, pyöritä astiaa vähän lisää.
 Seoksen kuuluu näyttää samealta.

Vaihe 8. Tarkista resepti

Käytä lääkärin määräämä annos (ml).

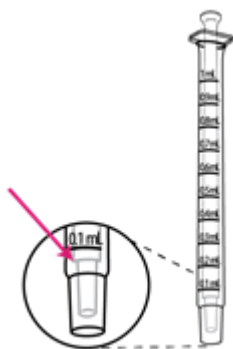
Muista, että annos voi muuttua jokaisen lääkärikäynnin yhteydessä, joten varmista, että sinulla on viimeisin tieto. Muista mennä jokaiselle lääkärikäynnille, jotta lapsi saa oikean annoksen!

Vaihe 9. Valitse tarvitsemasi ruisku

Valitse oikea ruisku lapsen annosta varten:

VALKOINEN
 (1 ml)

1 ml tai vähemmän varten



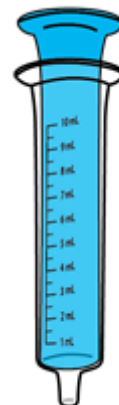
VIHREÄ
 (3 ml)

1,5 ml–3 ml varten



SININEN
 (10 ml)

3,5 ml–10 ml varten



Siirrä tämä männän
 osa oikeaan kohtaan
 ruiskussa

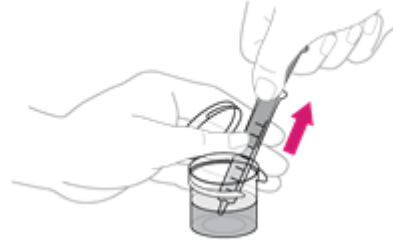
Etsi sitten lapsen annosta vastaava millilitrakohta ruiskun säiliössä.

Vaihe 10. Mittaa Isentress

Työnnä mäntä ruiskun säiliöön niin syvälle kuin se menee.



Laita ruiskun kärki sekoitusastiaan, jossa on Isentress-valmistetta, ja vedä mäntää ulospäin.



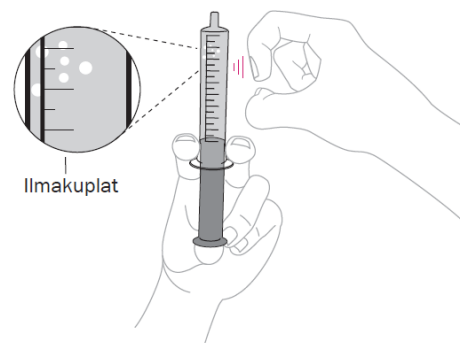
Pysäytä siihen kohtaan, joka vastaa lapsellesi määrättyä annosta.

TÄRKEÄÄ:

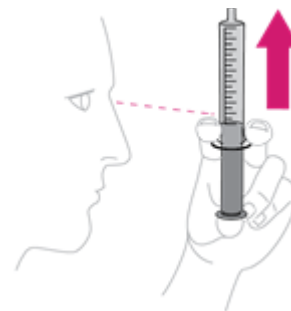
- Lapsesi annos saattaa poiketa kuvassa esitetystä.
- On tavallista, että sekoitusastiaan jää hieman Isentress-valmistetta.

Vaihe 11. Tarkista ilmakuplat

Pidä ruiskua kärki ylöspäin.
Naputtele ruiskua sormella siirtääksesi ilmakuplat ylöspäin.



Paina mäntää hitaasti ilman poistamiseksi.



Tarkista uudelleen ruiskussa oleva Isentress-määrä.

Jos sitä on vähemmän kuin lääkärin määräämä annos, laita ruiskun kärki takaisin Isentress-valmistetta sisältävään sekoitusastiaan ja vedä mäntää ulospäin oikean annosmerkin kohdalle.

Vaihe 12. Anna Isentress lapsellesi

Vie ruisku lapsen suuhun siten, että ruiskun kärki koskettaa oikeaa tai vasenta poskea.



Työnnä määntää hitaasti Isentress-annoksen antamiseksi. Jos lapsi ei pysy paikoillaan, ota ruiskun kärki suusta ja yritä uudelleen. On tärkeää, että lapsesi saa koko hänelle määrätyn annoksen (pienen lääkemäärän jääminen ruiskun kärkeen ei haittaa).

TÄRKEÄÄ: Jos lapsi ei ota koko määrättyä annosta tai sylkee osan siitä pois, ota yhteyttä lääkäriin ohjeiden saamiseksi.

Vaihe 13. Puhdistus

Kaada sekoitusastiaan jäljelle jäänyt lääke roskiin.

Älä kaada sitä viemäriin.

Vedä männät ulos käyttämästäsi ruiskuista.

Pese ruiskut, männät ja sekoituastiat käsin lämpimällä vedellä ja astianpesuaineella. Älä pese astianpesukoneessa.



Huuhtelee vedellä ja anna kuivua. Säilytä puhtaassa, kuivassa paikassa.

Miten säilytän Isentress-valmistetta?

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä avaa Isentress-pusseja ennen kuin olet aloittanut lääkkeen valmistelun.

Huolehdi lääkärikäynneistä, jotta tiedät, kuinka paljon Isentress-valmistetta annetaan.