

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

ISENTRESS 400 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af raltegravíri (sem kalíum).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 26,06 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Bleik, sporöskjulaga tafla, merkt „227“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

ISENTRESS er ætlað til notkunar í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum til meðferðar við HIV-veirusýkingu (HIV-1) (sjá kafla 4.2, 4.4, 5.1 og 5.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni sem hefur reynslu af meðferð við HIV-sýkingu.

Skammtar

ISENTRESS á að nota í samsettri meðferð með öðrum virkum andretróveirulyfjum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur er 400 mg (ein tafla) tvisvar á sólarhring.

Börn

Ráðlagður skammtur fyrir börn sem vega a.m.k. 25 kg er 400 mg (ein tafla) tvisvar á sólarhring. Ef barn getur ekki gleypst töflu, má íhuga að nota tuggutöfluna.

Önnur lyfjaform og styrkleikar eru fáanlegir:

ISENTRESS er einnig fáanlegt á tuggutöfluformi og sem mixtúrukyrni, dreifa. Varðandi frekari upplýsingar um skömmtun, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tuggutöflur og mixtúrukyrni, dreifu. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun raltegravírs hjá fyrirburum (<37 vikna meðgöngu) og léttburum (<2.000 g). Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins hjá þessum hópum og er því ekki hægt að gefa ráðleggingar um skömmtun.

Hámarksskammtur tuggutaflna er 300 mg tvisvar á sólarhring. Vegna þess að lyfjahvörf lyfjaformanna eru mismunandi má hvorki nota tuggutöflurnar né mixtúrukyrni, dreifu í staðinn fyrir 400 mg eða 600 mg töflur (sjá kafla 5.2). Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á tuggutöflunum eða mixtúrukyrninu, dreifu hjá HIV-sýktum unglingum (12 til 18 ára) eða fullorðnum.

ISENTRESS er einnig fánlegt fyrir fullorðna og börn (sem vega a.m.k. 40 kg) sem 600 mg töflur sem gefnar eru sem 1.200 mg einu sinni á dag (tvær 600 mg töflur) hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður eða sjúklingum sem eru veirufræðilega bældir á upphafsmeðferð með ISENTRESS 400 mg tvisvar á dag. Ekki á að nota 400 mg töflur til að gefa 1.200 mg einu sinni á dag. Sjá samantekt á eiginleikum lyfsins fyrir 600 mg fyrir viðbótarupplýsingar um skömmtun.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun raltegravírs hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Því skal gæta varúðar við notkun ISENTRESS hjá þessum sjúklingahópi.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungs mikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Öryggi og verkun raltegravírs hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Þess vegna skal gæta varúðar við notkun ISENTRESS hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyfjagjöf

Til inntöku.

ISENTRESS 400 mg töflur má gefa með eða án fæðu.

Töflurnar má ekki tyggja, mylja eða skipta þar sem búist er við breytingum á lyfjahvörfum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Sjúklingum skal bent á að núverandi andretróveirumeðferð lækna ekki HIV og að ekki hefur verið sýnt fram á að hún komi í veg fyrir HIV-smit með blóði.

Raltegravír hefur tiltölulegan lágan erfðafræðilegan ónæmisþröskuld. Því skal nota raltegravír samhliða tveimur öðrum virkum andretróveirulyfjum, hvenær sem mögulegt er, til að minnka líkur á veirufræðilegum meðferðarbresti og þróun lyfjaónæmis (sjá kafla 5.1).

Varðandi sjúklinga sem aldrei hafa fengið meðferð áður, takmarkast upplýsingar úr klínískum rannsóknum við notkun raltegravírs ásamt tveimur bakritahemlum (emtrícítabíni og tenófóvír dísoproxíl fúmarati).

Þunglyndi

Greint hefur verið frá þunglyndi, þ.m.t. sjálfsvígshugleiðingum og -hegðun, sérstaklega hjá sjúklingum með fyrri sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm. Gæta skal varúðar við notkun hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm.

Skert lifrarstarfsemi

Öryggi og verkun raltegravírs hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Því skal gæta varúðar við notkun raltegravírs hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lifrarstarfsemi verður oftár óeðlileg meðan á samsettri andretróveirumeðferð stendur hjá sjúklingum með röskun á lifrarstarfsemi við upphaf meðferðar, þ.m.t. langvinn lifrabólga. Fylgjast skal vel með þessum sjúklingum á hefðbundinn hátt. Ef fram koma vísbendingar um versnun lifrarsjúkdóms hjá slíkum sjúklingum skal íhuga tímabundna eða endanlega stöðvun meðferðar.

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C, sem eru á samsettri andretróveirumeðferð, eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir á lifur.

Beindrep

Þótt orsökina sé talin fjölbætt (þ.m.t. barksteranotkun, áfengisneysla, veruleg ónæmisbæling, hár líkamspýngdarstuðull) hafa beindrepstilfelli verið tilkynnt, sérstaklega hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa lengi verið á samsettri andretróveirumeðferð. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknis ef þeir fá óþægindi og verki í liði, stífleika í liði eða eiga erfitt með hreyfingar.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV sýktum sjúklingum með verulegan ónæmisbrest, við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar, getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingavöldum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Mikilvæg dæmi eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mykobaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci* (áður þekkt sem *Pneumocystis carinii*). Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þörf krefur.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun, þó er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Sýrubindandi lyf

Samhliða gjöf raltegravírs og sýrubindandi lyfja sem innihalda ál og magnesíum leiddi til lækkunar á plasmabéttni raltegravírs. Ekki er mælt með gjöf raltegravírs samhliða sýrubindandi lyfjum sem innihalda ál og/eða magnesíum (sjá kafla 4,5).

Rifampicín

Gæta skal varúðar þegar raltegravír er gefið samhliða öflugum örvum úridíndífosfat-glúkúrónósýltransferasa (UGT) 1A1 (t.d. rifampicín). Rifampicín dregur úr plasmabéttni raltegravírs; áhrif þess á verkun raltegravírs eru óþekkt. Hins vegar má íhuga að tvöfalda raltegravír skammt hjá fullorðnum, ef samhliða gjöf með rifampicíni er óþjákvæmileg. Engar upplýsingar liggja fyrir til leiðbeiningar um gjöf raltegravírs ásamt rifampicíni hjá sjúklingum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.5).

Vöðvakvilli og rákvöðvalýsa

Greint hefur verið frá vöðvakvilla og rákvöðvalýsu. Gæta skal varúðar við notkun hjá sjúklingum sem hafa einhvern tíma fengið vöðvakvilla eða rákvöðvalýsu, eða ef einhverjir þættir eru fyrir hendi sem auka líkur á þessum sjúkdómum, þ.m.t. notkun annarra lyfja sem hafa verið tengd þessum sjúkdómum (sjá kafla 4.8).

Alvarleg húðviðbrögð og ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum og hugsanlega lífshættulegum og banvænum viðbrögðum í húð hjá sjúklingum sem notuðu raltegravír, í flestum tilvikum samhliða notkun annarra lyfja sem tengjast þessum viðbrögðum. Meðal þessara tilvika voru Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos í húðþekju (toxic epidermal necrolysis). Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum sem lýstu sér

með útbrotum, almennum einkennum og stundum truflun á starfsemi líffæra, þ.m.t. lifrabilun. Ef fram koma merki eða einkenni alvarlegra húðviðbragða eða ofnæmisviðbragða (þ.m.t., en ekki einskorðað við, alvarleg útbrot eða útbrot með hita, almennan lasleika, þreytu, vöðva- eða liðverki, blöðrur, sár í munni, tárubólgu, bjúg í andliti, lifrabólgu, eósínfíklafjöld, ofnæmisbjúg) skal hætta tafarlaust notkun raltegravírs og annarra lyfja sem grunur leikur á að valdi viðbrögðunum. Fylgjast skal með klínísku ástandi, þ.m.t. amínótransferasa í lifur, og hefja viðeigandi meðferð. Dráttur á stöðvun meðferðar með raltegravíri eða öðrum lyfjum, sem grunur leikur á að valdi viðbrögðunum, eftir að alvarleg útbrot koma fram getur leitt til lífshættulegra viðbragða.

Útbrot

Útbrot voru algengari hjá meðferðarreynendum sjúklingum, sem fengu meðferð sem innihélt raltegravír og darúnavír, samanborið við sjúklinga sem fengu raltegravír án darúnavírs eða darúnavír án raltegravírs (sjá kafla 4.8).

Laktósi

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

In vitro rannsóknir benda til þess að raltegravír sé ekki hvarfefni cýtókróm P450 (CYP) ensímanna, hamli ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A, hamli ekki úridíndífosfat (UDP)-glúkúrónósýltransferösum (UGT) 1A1 og 2B7, örvi ekki CYP3A4 og hamli ekki P-glykóprótein miðluðum flutningi. Á grundvelli þessara upplýsinga er ekki búist við að raltegravír hafi áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni þessara ensíma eða P-glykópróteins.

Samkvæmt *in vitro* og *in vivo* rannsóknum fer brotthvarf raltegravírs að mestu fram með umbrotum fyrir tilstilli UGT1A1-miðlaðrar glúkúröntengingar.

Talsverður breytileiki á lyfjahvörfum raltegravírs kom fram milli sjúklinga og einnig hjá sama sjúklingi.

Áhrif raltegravírs á lyfjahvörf annarra lyfja

Í rannsóknum á milliverkunum hafði raltegravír ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf etravírins, maravírocs, tenófóvír dísoproxíl fúmarats, getnaðarvarnarlyfja með hormónum, metadons, mídazólams eða boceprevírs.

Í nokkrum rannsóknum kom í ljós að samhliða gjöf raltegravírs með darúnavíri dró lítilsháttar úr plasmabéttni darúnavírs, en ástæða þeirra áhrifa er ekki þekkt. Samt sem áður virðast áhrif raltegravírs á plasmabéttni darúnavírs ekki vera klínískt mikilvæg.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf raltegravírs

Þar eð raltegravír er einkum umbrotið fyrir tilstilli UGT1A1 skal gæta varúðar þegar raltegravír er gefið samhliða öflugum örvum UGT1A1 (s.s. rifampicíni). Rifampicín dregur úr plasmabéttni raltegravírs; áhrif þess á verkun raltegravírs eru óþekkt. Hins vegar má íhuga að tvöfalda raltegravír skammt hjá fullorðnum, ef samhliða gjöf með rifampicíni er óhjákvæmileg. Engar upplýsingar liggja fyrir til leiðbeiningar um samhliða gjöf raltegravírs og rifampicíns hjá sjúklingum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.4). Áhrif annarra öflugra ensíma sem umbrjóta lyf, svo sem fenýtóíns og fenóbarbítals, á UGT1A1 eru ekki þekkt. Nota má örva sem eru ekki eins öflugir (t.d. efavírenz, nevirápin, etravírín,

rifabútín, glúkórkortikóíða, jóhannesarjurt (*hypericum perforatum*), píóglítasón) með ráðlögðum skammti af raltegravíri.

Samhliða gjöf raltegravírs og lyfja sem vitað er að eru öflugir hemlar UGT1A1 (t.d. atazanavír) getur aukið plasmabéttni raltegravírs. UGT1A1 hemlar, sem eru ekki eins öflugir (svo sem indinavír og saquinavír), geta einnig aukið plasmabéttni raltegravírs en í minna mæli miðað við atazanavír. Auk þess getur tenófóvír dísoproxíl fúmarat aukið plasmabéttni raltegravírs, þótt ástæða þeirra áhrifa sé ekki þekkt (sjá töflu 1). Í klínískum rannsóknum notaði stór hluti sjúklinga atazanavír og/eða tenófóvír dísoproxíl fúmarat, bæði eru lyf sem auka plasmabéttni raltegravírs, í bestu grunnmeðferð. Öryggismynstur sem sást hjá sjúklingum sem notuðu atazanavír og/eða tenófóvír dísoproxíl fúmarat var almennt svipað öryggismynstri hjá sjúklingum sem notuðu ekki þessi lyf. Því er skammtaaðlögun ekki nauðsynleg.

Samhliða gjöf raltegravírs og sýrubindandi lyfja sem innihalda tvígildar málmkatjónir getur skert frásog raltegravírs vegna klóbindingar sem leiðir til lækkunar á plasmabéttni raltegravírs. Taka sýrubindandi lyfs sem inniheldur ál og magnesíum innan 6 klst. eftir gjöf raltegravírs lækkaði verulega plasmabéttni raltegravírs. Þess vegna er ekki mælt með samhliða gjöf raltegravírs og lyfja sem innihalda ál og/eða magnesíum. Samhliða gjöf raltegravírs og sýrubindandi kalsíumkarbónats lækkar plasmabéttni raltegravírs, þó er þessi milliverkun ekki talin hafa klíniska þýðingu. Þess vegna er ekki þörf á skammtaaðlögun þegar raltegravír er gefið samhliða sýrubindandi lyfjum sem innihalda karlsíumkarbónat.

Samhliða gjöf raltegravírs með öðrum lyfjum sem hækka sýrustig (pH) í maga (t.d. ómeprazól og famótíðín) getur hraðað frásogi raltegravírs og leitt til aukinnar plasmabéttni raltegravírs (sjá töflu 1). Öryggi hjá undirhópum sjúklinga sem tóku prótónpumpuhemla eða H₂-blokka í 3. stigs rannsóknum var sambærilegt og hjá þeim sem tóku ekki þessi sýrubindandi lyf. Því þarf ekki að aðlaga skammta við samhliða notkun með prótónpumpuhemlum eða H₂ blokkum.

Allar rannsóknir á milliverkunum voru gerðar hjá fullorðnum.

Tafla 1
Upplýsingar um milliverkanir á lyfjahvörf hjá fullorðnum

Lyf, flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (orsök, ef þekkt)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
ANDRETRÓVEIRULYF		
<i>Próteasahemlar</i>		
atazanavír/ritónavír (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↑ 41% raltegravír C _{12klst} ↑ 77% raltegravír C _{max} ↑ 24% (UGT1A1 hömlun)	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt.
tipranavír /ritónavír (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↓ 24% raltegravír C _{12klst} ↓ 55% raltegravír C _{max} ↓ 18% (UGT1A1 virkjun)	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt.
<i>Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)</i>		
efavírenz (raltegravír 400 mg í einum skammti)	raltegravír AUC ↓ 36% raltegravír C _{12klst} ↓ 21% raltegravír C _{max} ↓ 36% (UGT1A1 virkjun)	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt.

Lyf, flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (orsök, ef þekkt)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
etravírín (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↓ 10% raltegravír C _{12 klst} ↓ 34% raltegravír C _{max} ↓ 11% (UGT1A1 virkjun) etravírín AUC ↑ 10% etravírín C _{12 klst} ↑ 17% etravírín C _{max} ↑ 4%	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt eða etravírín skammt.
<i>Núkleósíð/núkleótíð bakritahemlar</i>		
Tenófóvír dísoproxíl fúmarat (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↑ 49% raltegravír C _{12klst} ↑ 3% raltegravír C _{max} ↑ 64% (orsök milliverkunar óþekkt) tenófóvír AUC ↓ 10% tenófóvír C _{24 klst} ↓ 13% tenófóvír C _{max} ↓ 23%	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt eða tenófóvír dísoproxíl fúmarat skammt.
<i>CCR5 hemlar</i>		
maravíroc (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↓ 37% raltegravír C _{12 klst} ↓ 28% raltegravír C _{max} ↓ 33% (orsök milliverkunar óþekkt) maravíroc AUC ↓ 14% maravíroc C _{12 klst} ↓ 10% maravíroc C _{max} ↓ 21%	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt eða maravíroc skammt.
LYF VIÐ LIFRARBÓLGU C VEIRUSÝKINGU		
<i>NS3/4A próteasahemlar</i>		
boceprevír (raltegravír 400 mg í einum skammti)	raltegravír AUC ↑ 4% raltegravír C _{12 klst} ↓ 25% raltegravír C _{max} ↑ 11% (orsök milliverkunar óþekkt)	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt eða boceprevír skammt.
SÝKLALYF		
<i>Lyf við mycobakteríum</i>		
rifampicín (raltegravír 400 mg í einum skammti)	raltegravír AUC ↓ 40% raltegravír C _{12klst} ↓ 61% raltegravír C _{max} ↓ 38% (UGT1A1 virkjun)	Rifampicín lækkar plasmabéttni raltegravírs. Ef samhliða gjöf með rifampicíni er óhjákvæmileg má íhuga að tvöfalda raltegravír skammtinn (sjá kafla 4.4).
RÓANDI LYF		
mídazólám (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	mídazólám AUC ↓ 8% mídazólám C _{max} ↑ 3%	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt eða mídazólám skammt. Þessar niðurstöður benda til þess að raltegravír sé hvorki örvi né hemill CYP3A4, og að raltegravír muni því væntanlega ekki hafa áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni CYP3A4.

Lyf, flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (orsök, ef þekkt)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
SÝRUBINDANDI LYF SEM INNIHALDA MÁLMKATJÓNIR		
sýrubindandi lyf sem innihalda ál og magnesíumhýdroxíð (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↓ 49% raltegravír C_{12 klst.} ↓ 63% raltegravír C_{max} ↓ 44% <u>2 klst. fyrir gjöf raltegravírs</u> raltegravír AUC ↓ 51% raltegravír C_{12 klst.} ↓ 56% raltegravír C_{max} ↓ 51% <u>2 klst. eftir gjöf raltegravírs</u> raltegravír AUC ↓ 30% raltegravír C_{12 klst.} ↓ 57% raltegravír C_{max} ↓ 24% <u>6 klst. fyrir gjöf raltegravírs</u> raltegravír AUC ↓ 13 % raltegravír C_{12 klst.} ↓ 50 % raltegravír C_{max} ↓ 10 % <u>6 klst. eftir gjöf raltegravírs</u> raltegravír AUC ↓ 11 % raltegravír C_{12 klst.} ↓ 49 % raltegravír C_{max} ↓ 10 % (klóbinding málmkatjóna)	Sýrubindandi lyf sem innihalda ál og magnesíum lækka plasmabéttni raltegravírs. Ekki er mælt með gjöf raltegravírs samhliða sýrubindandi lyfjum sem innihalda ál og/eða magnesíum.
sýrubindandi lyf sem innihalda kalsíumkarbónat (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↓ 55% raltegravír C_{12 klst.} ↓ 32% raltegravír C_{max} ↓ 52 (klóbinding málmkatjóna)	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt.
AÐRAR MÁLMKATJÓNIR		
Járnsölt	Gert ráð fyrir: raltegravír AUC ↓ (klóbinding málmkatjóna)	Gert er ráð fyrir að gjöf samhliða járnsöltum dragi úr plasmagildi raltegravírs; taka járnsalta a.m.k. tveimur klst. fyrir/eftir gjöf raltegravírs getur takmarkað þessi áhrif.
H2 BLOKKAR OG PRÓTÓNUPUMPUHEMLAR		
omeprazól (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↑ 37% raltegravír C_{12 klst} ↑ 24% raltegravír C_{max} ↑ 51% (aukinn leysanleiki)	Skammtaaðlögun raltegravírs óþörf.
famótíðín (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↑ 44% raltegravír C_{12 klst} ↑ 6% raltegravír C_{max} ↑ 60% (aukinn leysanleiki)	Skammtaaðlögun raltegravírs óþörf.
HORMÓNAGETNAÐARVARNARLYF		
Ethinýl Estradíól Norelgestromin (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	Ethinýl Estradíól AUC ↓ 2% Ethinýl Estradíól C_{max} ↑ 6% Norelgestromin AUC ↑ 14% Norelgestromin C_{max} ↑ 29%	Ekki þörf á aðlögun raltegravír skammts eða skammts getnaðarvarnarlyfja með hormónum (sem byggja á estrógeni og/eða prógesteróni)
VERKJALYF AF ÓPIUMFLOKKI		

Lyf, flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (orsök, ef þekkt)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
metadon (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Ekki þörf á aðlögun raltegravír skammts eða metadon skammts.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun raltegravír 400 mg tvisvar á dag á fyrsta þriðjungi meðgöngu (yfir 1.000 þunganir í framskyggnu eftirliti) sem benda ekki til eiturvekana sem valdi vansköpunum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun raltegravír 400 mg tvisvar á dag á öðrum og/eða síðasta þriðjungi meðgöngu (300-1.000 þunganir í framskyggnu eftirliti) sem benda ekki til aukinnar hættu á eiturvekunum á fóstur/nýbura.

Raltegravír 400 mg tvisvar á dag má nota á meðgöngu ef klínísk þörf krefur.

Skráning andretróveirumeðferðar á meðgöngu

Settur hefur verið á fót gagnagrunnur fyrir skráningu upplýsinga um andretróveirumeðferð á meðgöngu til þess að fylgjast með sjúklingum, sem hafa óviljandi fengið raltegravír á meðgöngu, með tilliti til afdrifa móður og fósturs. Læknar eru hvattir til að skrá sjúklinga í þennan gagnagrunn.

Þegar ákvörðun er tekin um að nota andretróveirulyf til meðferðar við HIV-sýkingu hjá þunguðum konum og um leið að minnka hættu á HIV-smiti til nýburans skal það vera almenn regla að taka tillit til upplýsinga úr dýrarannsóknnum og til klínískrar reynslu hjá þunguðum konum við mat á öryggi fóstursins.

Brjóstagjöf

Raltegravír/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk í þeim mæli að gera má ráð fyrir áhrifum á börn sem eru á brjósti. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að raltegravír/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi komu fram í rannsóknnum hjá karlkyns og kvenkyns rottum við skammta allt að 600 mg/kg/sólarhring, sem leiddi til 3-falt meiri útsetningar en við ráðlagða skammta hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Greint hefur verið frá sundli hjá sumum sjúklingum meðan á meðferð stóð, þar sem raltegravír var hluti af meðferðinni. Sundl getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í slembiröðuðum klínískum rannsóknum var raltegravír 400 mg gefið tvisvar sinnum á dag í samsetningu með fastri eða bestu bakgrunnsmeðferðaráætlun handa fullorðnum sem ekki höfðu fengið meðferð áður (N=547) og fullorðnum sem voru meðferðarreindir (N=462) í allt að 96 vikur. Auk þess

fékk 531 fullorðinn sem ekki hafði fengið meðferð áður raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag ásamt emtricitabíni og tenófóvír dísoproxíl fúmarati í allt að 96 vikur. Sjá kafla 5.1.

Aukaverkanirnar sem oftast var greint frá á meðan á meðferð stóð voru höfuðverkur, ógleði og kviðverkur. Alvarleg aukaverkun sem oftast var greint frá var ónæmisendurvirkjunarheilkenni (immune reconstitution syndrome) og útbrot. Hlutfall þeirra sem hættu á raltegravíri í klínískum rannsóknum vegna aukaverkana var 5% eða lægra.

Í sjaldgæfum tilvikum var greint frá ráköðvalýsu sem alvarlegri aukaverkun við notkun raltegravírs 400 mg tvisvar á dag eftir markaðssetningu.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir, sem rannsóknarlæknar töldu tengjast raltegravíri (einu sér eða samhliða annarri andretróveirumeðferð) sem og aukaverkanir sem komu fram eftir markaðssetningu, eru taldar upp hér fyrir neðan, flokkaðar eftir líffærum. Tíðnin er flokkuð þannig: algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir Raltegravír (eitt sér eða samhliða annarri andretróveirumeðferð)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sjaldgæfar	kynfæraherpes, hárslíðursbólga, maga- og garnabólga, áblásturssótt, sýkingar af völdum herpesveiru, ristill, influensa, graftarkýli í eitlum, frauðvörtur (molluscum contagiosum), nefkoksbólga, sýkingar í efri hluta öndunarvegna
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Sjaldgæfar	totuvarta á húð (skin papilloma)
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	blóðleysi, járnskortsblóðleysi, verkir í eitlum, eitlastækkanir, dauðkyrningafæð, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	ónæmisendurvirkjunarheilkenni (immune reconstitution syndrome), lyfjaofnæmi, ofnæmi
Efnaskipti og næring	Algengar	minnkuð matarlyst
	Sjaldgæfar	kröm (cachexia), sykursýki, blóðfituröskun, hækkun kólesteróls í blóði, blóðsykurshækkun, blóðfituhækkun, óeðlilega mikil matarlyst, aukin matarlyst, ofþorsti, truflun á fitumyndun
Geðræn vandamál	Algengar	óeðlilegir draumar, svefnleysi, martraðir, óeðlileg hegðun, þunglyndi
	Sjaldgæfar	geðraskanir, sjálfsvígstilraunir, kvíði, ruglástand, geðdeyfð, alvarlegt þunglyndi, svefntruflanir (middle insomnia), breyting á skapi, felmturskast, svefntruflanir, sjálfsvígshugsanir, sjálfsvígshögðun (sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um geðsjúkdóma)

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir Raltegravír (eitt sér eða samhliða annarri andrepróveirumeðferð)
Taugakerfi	Algengar	sundl, höfuðverkur, skynhreyfiofyrirbætur
	Sjaldgæfar	minnisleysi, miðtaugarþvingun í úlnliðsgöngum (carpal tunnel syndrome), vitsmunaleg skerðing, athyglisröskun, stöðubundið sundl, bragðtruflun, svefnsækni, minna skynnæmi, svefnhöfði, minnisskerðing, migreni, útlægur taugakvilli, náladofi, svefnþrungi, spennuhöfuðverkur, skjálfti, lítil gæði svefns
Augu	Sjaldgæfar	sjónskerðing
Eyru og vöndarhús	Algengar	svimi
	Sjaldgæfar	eyrnasuð
Hjarta	Sjaldgæfar	hjartráttarótt, gúlsægsláttur (sinus bradycardia) aukaslög frá sleglum
Æðar	Sjaldgæfar	hitastæpur, háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar	raddtruflun, blóðnasir, nefstífla
Meltingarfæri	Algengar	upphembur, kviðverkir, niðurgangur, vindgangur, ógleði, uppköst, meltingartruflun
	Sjaldgæfar	magabólga, óþægindi í kvið, verkir í efri hluta kviðar, eymsli í kvið, óþægindi í endaparmi og endaparmsopi, hægðatregða, munnþurrkur, óþægindi undir bringspöllum, skeifugarnarabólga með fleiðrum, ropi, vélindabakflæðissjúkdómur, tannholdsabólga, tungubólga, sársauki við kyngingu, bráð brisbólga, sár í meltingarvegi (peptic ulcer), blæðing frá endaparmi
Lifur og gall	Sjaldgæfar	lifrabólga, fituhrörnun í lifur, lifrabólga vegna áfengisneyslu, lifrabilun
Húð og undirhúð	Algengar	útbrot
	Sjaldgæfar	þrymlabólur, skalli, húðbólga sem líkist þrymlabólum, þurr húð, roði, rýrnun í andliti, óhófleg svitamyndun, fiturýrnun, áunninn fitukyrkingur, fitusöfnun, nætursviti, kláðahnúðar (prurigo), kláði, útbreiddur kláði, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, kláðaútbrot, húðskemmdir, ofsakláði, húðþurrkur, Stevens Johnson heilkenni, lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og almenn einkenni (DRESS)
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar	liðverkir, liðbólga, bakverkir, verkir í síðu, verkir í stoðkerfi og stoðvef, vöðvaþrætur, verkur í hálsi, beingisnun, verkur í útlím, sínarabólga, rákvöðvalýsa

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir Raltegravír (eitt sér eða samhliða annarri andretróveirumeðferð)
Nýru og þvaggfæri	Sjaldgæfar	nýrnabilun, nýrnabólga, nýrnasteinar, nætúrþvagliát, belgmein í nýra (renal cyst), skerðing á nýrnastarfsemi, píplu- og millivefsnýrnabólga (tubulointerstitial nephritis)
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	ristruflanir, brjóstastækkun hjá karlmönnum (<i>gynaecomastia</i>), einkenni tíðahvarfa
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	þröttleysi, þreyta, sóttthiti
	Sjaldgæfar	óþægindi fyrir brjósti, hrollur, bjúgur í andliti, aukning á fituvef, taugaóstyrkur, lasleiki, fyrirferð undir neðri kjálka, útlægur bjúgur, verkir
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	hækkun alanínaminótransferasa, afbrigðilegar eítílfrumur, hækkun aspartataminótransferasa, hækkun þriglýseríða í blóði, hækkun lípasa, hækkun blóðþéttni amýlase frá brisi
	Sjaldgæfar	minnkun heildarfjölda daufkyrninga í blóði, hækkun alkalískos fosfatasa, lækkun albúmins í blóði, hækkun amýlase í blóði, hækkun bilirúbíns í blóði, hækkun kólesteróls í blóði, hækkun kreatíníns í blóði, blóðsykurshækkun, hækkun þvagefnis í blóði, hækkun kreatínínfosfókínasa, hækkun fastandi blóðsykurs, sykur í þvagi, hækkun háþéttnifitupróteins, hækkun á INR (international normalised ratio), hækkun lágbéttnifitupróteins, fækkun blóðflagna, rauð blóðkorn í þvagi, aukið mittisummál, þyngdaraukning, fækkun hvítra blóðkorna
Áverkar og eitranir	Sjaldgæfar	ofskömmtnun fyrir slysni

Lýsing á völdum aukaverknum

Greint var frá krabbameinum hjá sjúklingum sem fengu raltegravír ásamt öðrum andretróveirulyfjum, bæði hjá meðferðarreynendum sjúklingum og þeim sem ekki höfðu fengið meðferð áður. Krabbameinstegundir og tíðni ákveðinna krabbameina voru eins og við var búist hjá afar ónæmisbældu þýði. Í þessum rannsóknum var hættan á að fá krabbamein sambærileg í hópnum sem fengu raltegravír og í hópnum sem fengu samanburðarlyf.

Annars til fjórða stigs frávik í niðurstöðum blóðrannsókna á kreatínínasa komu fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með raltegravír. Greint hefur verið frá vöðvakvilla og rákvöðvalýsu. Gæta skal varúðar við notkun hjá sjúklingum sem hafa einhvern tíma fengið vöðvakvilla eða rákvöðvalýsu eða ef einhverjir þættir eru fyrir hendi sem auka líkur á þessum sjúkdómum, þ.m.t. notkun annarra lyfja sem hafa verið tengd þessum sjúkdómum (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá beindrepstilvikum, sérstaklega hjá sjúklingum með almennt þekkta áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm, eða hafa lengi verið á samsettri meðferð með andretróveirulyfjum. Tíðni þessa er óþekkt (sjá kafla 4.4).

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og

sjálfsnæmis lifrabólga), þó er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Fyrir hverja af eftirfarandi klínískum aukaverkunum var a.m.k. eitt alvarlegt tilvik: kynfæraáblástur, blóðleysi, ónæmisendurvirkjunarheilkenni, þunglyndi, geðraskanir, sjálfsvígstilraunir, magabólga, lifrabólga, nýrnabilun, óviljandi of stór skammtur.

Í klínískum rannsóknum á meðferðarreyndum sjúklingum voru útbrot, óháð orsök, algengari hjá sjúklingum sem fengu meðferð sem innihélt raltegravír og darúnavír, samanborið við sjúklinga sem fengu raltegravír án darúnavírs eða darúnavír án raltegravírs. Tíðni útbrot sem rannsakandi taldi meðferðartengd var svipuð í hópunum. Tíðni útbrot að teknu tilliti til útsetningar (af öllum orsökum) var 10,9 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu meðferð sem innihélt raltegravír og darúnavír, 4,2 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu raltegravír án darúnavírs og 3,8 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu darúnavír án raltegravírs, en tíðni lyfjatengdra útbrot var 2,4 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu meðferð sem innihélt raltegravír og darúnavír, 1,1 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu raltegravír án darúnavírs, og 2,3 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu darúnavír án raltegravírs. Útbrot sem sáust í klínískum rannsóknum voru væg til miðlungs mikil og leiddu ekki til þess að hætta þyrfti meðferð (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem einnig eru með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veirusýkingu.

Í klínískum rannsóknum voru 79 sjúklingar sem einnig voru með lifrabólgu B sýkingu, 84 einnig með lifrabólgu C sýkingu og 8 sjúklingar sem voru með bæði lifrabólgu B og C sýkingu sem voru meðhöndlaðir með raltegravíri í samsetningu með öðrum lyfjum við HIV-1. Almenn var öryggismynstur raltegravírs hjá sjúklingum sem voru einnig með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veirusýkingu, svipað og hjá þeim sem voru ekki með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veirusýkingu, þó tíðni óeðlilegra gilda AST og ALT hafi verið dálítið hærri í undirhópi þeirra sem voru einnig með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veirusýkingu.

Annars stigs frávik eða frávik á hærri stigi í niðurstöðum blóðrannsókna, sem sýndu versnun miðað við upphafsgildi AST, ALT eða heildarbilirúbíns, komu fram í viku 96 hjá 29% (AST), 34% (ALT) og 13% (heildarbilirúbín) meðferðarreyndra sjúklinga sem voru með lifrabólgu og voru meðhöndlaðir með raltegravír, samanborið við 11%, 10% og 9%, talið upp í sömu röð, hjá öllum öðrum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með raltegravír. Annars stigs frávik eða frávik á hærri stigi í niðurstöðum blóðrannsókna sem sýndu versnun miðað við upphafsgildi AST, ALT eða heildarbilirúbíns komu fram í viku 240 hjá 22% (AST), 44% (ALT) og 17% (heildarbilirúbín) sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð áður, sem voru með lifrabólgu og voru meðhöndlaðir með raltegravír, samanborið við 13%, 13% og 5%, talið upp í sömu röð, hjá öllum öðrum sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með raltegravír.

Börn

Börn og unglingar 2 til 18 ára

Raltegravír var rannsakað hjá 126 HIV-1 sýktum börnum og unglingum á aldrinum 2 til 18 ára, sem höfðu fengið andretróveirumeðferð áður, í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum í IMAACT P1066 (sjá kafla 5.1 og 5.2). Af þessum 126 sjúklingum fengu 96 ráðlagðan skammt af raltegravír.

Hjá þessum 96 börnum og unglingum var tíðni, tegund og alvarleiki lyfjatengdra aukaverkana til loka 48. viku sambærilegur við það sem sást hjá fullorðnum.

Einn sjúklingur fékk 3. stigs lyfjatengdar klínískar aukaverkanir, skynhreyfiofþyrsking, óeðlileg hegðun og svefnleysi; einn sjúklingur fékk 2. stigs alvarleg lyfjatengd ofnæmisútbrot.

Hjá einum sjúklingi komu fram 4. stigs lyfjatengd frávik á niðurstöðum rannsókna á AST og 3. stigs frávik á ALT, sem voru álitin alvarleg.

Ungbörn og smábörn frá 4 vikna upp að 2 ára

Raltegravír var líka rannsakað hjá 26 HIV-1 sýktum ungbörnum og smábörnum frá 4 vikna upp að 2 ára í samsettri meðferð með öðrum andretrovírylfjum í IMAACT P1066 (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Hjá þessum 26 ungbörnum og smábörnum var tíðni, tegund og alvarleiki lyfjatengdra aukaverkana til loka 48. viku sambærilegur við það sem sást hjá fullorðnum.

Einn sjúklingur fékk 3. stigs alvarleg lyfjatengd ofnæmisútbrot sem leiddu til þess að meðferð var hætt.

Nýburar útsettir fyrir HIV-1

Í IMPAACT P1110 (sjá kafla 5.2) voru ungbörn gjaldgeng eftir a.m.k. 37 vikna meðgöngu og sem voru a.m.k. 2 kg. Sextán (16) nýburar fengu 2 skammta af Isentress fyrstu 2 vikurnar eftir fæðingu og 26 nýburar fengu dagsskammt í 6 vikur. Öllum var fylgt eftir í 24 vikur. Engar lyfjatengdar klínískar aukaverkanir komu fram en þrjár lyfjatengdar aukaverkanir sem komu fram í rannsóknaniðurstöðum (eitt 4. stigs tilvik skammvinnrar dauðkyrningafæðar hjá einstaklingi á meðferð sem innihélt zidovudín til að fyrirbyggja smit frá móður til barns og tvö tilvik hækkaðs bilirúbíns (eitt 1. stigs og eitt 2. stigs) sem voru ekki talin alvarleg og kröfðust ekki sérstakrar meðferðar).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar sértækar upplýsingar liggja fyrir um meðferð við ofskömmtnun raltegravírs.

Í tilfelli ofskömmtnunar er rétt að beita hefðbundnum stuðningsúræðum við ofskömmtnun, t.d. fjarlægja lyfjaleifar sem ekki hafa frásogast úr meltingarveginum, hafa klínískt eftirlit með sjúklingnum (þ.m.t. taka hjartalínurits) og hefja stuðningsmeðferð ef nauðsyn krefur. Taka skal tillit til þess að raltegravír er á formi kalíumsalts í klínískri notkun. Ekki er vítað að hve miklu leyti er hægt að fjarlægja raltegravír með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til altækrar notkunar, integrasahemlar, ATC flokkur: J05AJ01.

Verkunarháttur

Raltegravír er hemill á flutning við samþættingu strengja (integrase strand transfer inhibitor) sem virkar gegn HIV-veirunni (HIV-1). Raltegravír hamlar hvatavirkni integrasaensímsins, sem er HIV-kóðað ensím og nauðsynlegt til fjölföldunar veirunnar. Hömlun integrasaensíms kemur í veg fyrir umritun eða flutning HIV-erfðamengis yfir í erfðamengi hýsilfrumu. Þegar samþætting HIV-erfðamengja tekst ekki geta þau ekki stjórnað myndun nýrra sýkjandi veiruhluta, þannig að hömlun á samþættingu kemur í veg fyrir útbreiðslu veirusýkingarinnar.

Veiruhamlandi virkni *in vitro*

Raltegravírbéttinn 31 ± 20 nM leiddi til 95% hömlunar (IC_{95}) á HIV-1 afritun (miðað við ómeðhöndlaðar veirusýktar frumur í ræktun) í ræktuðum T-eitilfrumum úr mönnum, sem sýktar höfðu verið með HIV-1 veiruafrígði H9IIIB sem hafði verið aðlagð að frumulínunni (cell-line adapted). Jafnframt reyndist raltegravír hamla veiruafrítun í frumuræktun einkjarna, mítógen-virkjaðra hnattkjarnafrumna úr mannablóði, sem sýktar voru með ýmsum, aðallega klínískt einangruðum HIV-1

veirum, þ.m.t. einangruðum veirum frá 5 undirtegundum sem ekki voru af B-tegund og stofnum sem voru ónæmir fyrir bakritahemlum og próteasahemlum. Í einnar lotu sýkingarmælingu (single-cycle infection assay) hamlaði raltegravír sýkingu af völdum 23 einangraðra HIV stofna þar á meðal 5 undirtegunda sem ekki voru af B-tegund og 5 CRF (circulating recombinant forms) með IC₅₀-gildi frá 5 til 12 nM.

Ónæmi

Flestar veirur, sem einangraðar voru frá sjúklingum sem raltegravír verkaði ekki á, voru með ónæmi fyrir raltegravíri á háu stigi, vegna tveggja eða fleiri integrasastökkbreytinga. Flestar þeirra höfðu mynstur stökkbreytingar á amínósýru 155 (N155 breyttist í H), amínósýru 148 (Q148 breyttist í H, K eða R) eða amínósýru 143 (Y143 breyttist í H, C eða R), ásamt einni eða fleiri integrasastökkbreytingum til viðbótar (t.d., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mynstur stökkbreytinga minnkar næmi veira fyrir raltegravíri og viðbót annarra stökkbreytinga leiðir til enn minna næmis fyrir raltegravíri. Þættir, sem drógu úr líkum á ónæmismyndun, voru minna veirumagn við upphaf meðferðar og gjöf annarra virkra andretróveirulyfja. Stökkbreytingar sem valda ónæmi fyrir raltegravíri valda almennt einnig ónæmi fyrir elvitegravíri sem er hemill á flutning við samþættingu strengja. Stökkbreytingar á amínósýru 143 valda meira ónæmi fyrir raltegravíri en elvitegravíri og E92Q stökkbreytingin veldur meira ónæmi fyrir elvitegravíri en raltegravíri. Veirur með stökkbreytingu á amínósýru 148 ásamt einni eða fleiri öðrum stökkbreytingum sem valda ónæmi fyrir raltegravíri geta einnig verið klínískt marktækt ónæmar fyrir dolutegravíri.

Klínísk reynsla

Vísbendingin um verkun raltegravírs var byggð á greiningum á niðurstöðum eftir 96 vikur úr tveimur slembiröðuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknunum með lyfleysu (BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2, rannsóknaráætlanir 018 og 019) hjá HIV-1 sýktum fullorðnum sjúklingum sem höfðu fengið andretróveirumeðferð áður og greiningu upplýsinga, eftir 240 vikur, úr slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með virku efni (STARTMRK, rannsóknaráætlun 021) hjá HIV-1 sýktum fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið andretróveirumeðferð áður.

Verkun

Meðferðarreyndir fullorðnir sjúklingar

Í BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2 (fjölsetra, slembiraðaðar, tvíblindar, lyfleysustýrðar rannsóknir) var lagt mat á öryggi og verkun andretróveiruverkunar raltegravírs 400 mg tvisvar á dag miðað við lyfleysu í samhliða meðferð með bestu grunnmeðferð hjá HIV-sýktum sjúklingum 16 ára og eldri sem höfðu staðfest lyfjaónæmi fyrir að minnsta kosti einu lyfi í hverjum lyfjaflokki þriggja andretróveirulyfjaflokka: nukleósíð hliðstæðu bakritahemla, bakritahemla sem ekki eru nukleósíð og próteasahemla (NRTI, NNRTI, PI). Fyrir slembiröðun var besta grunnmeðferð valin af rannsóknaraðilanum og byggðist hún á fyrri meðferðarsögu sjúklingsins, sem og mælingum á arfgerðar- og svipgerðarveiruónæmi við upphaf meðferðar.

Lýðfræðilegar upplýsingar (kyn, aldur og kynstofn) sjúklinga og grunnlínueiginleikar voru sambærilegir milli hópsins, sem fékk raltegravír 400 mg tvisvar á dag, og lyfleysuhópsins. Miðgildi fjölda andretróveirulyfja, sem sjúklingar höfðu notað áður, var 12 lyf og miðgildi meðferðartíma var 10 ár. Miðgildi fjölda andretróveirulyfja sem voru notuð í bestu grunnmeðferð var 4 lyf.

Niðurstöður greininga í 48. og 96. viku

Endanlegar niðurstöður (48. og 96. viku) varðandi sjúklinga á ráðlögðum skammti af raltegravíri (400 mg tvisvar á dag) úr BENCHMRK 1- og BENCHMRK 2-rannsóknunum báðum til samans eru sýndar í töflu 2.

Tafla 2

Niðurstöður varðandi verkun í viku 48. og viku 96

BENCHMRK 1 og 2 sameinaðar	Vika 48		Vika 96	
	Raltegravír 400 mg tvisvar á dag + besta grunn- meðferð (N = 462)	Lyfleysa + besta grunn- meðferð (N = 237)	Raltegravír 400 mg tvisvar á dag + besta grunn- meðferð (N = 462)	Lyfleysa + besta grunn- meðferð (N = 237)
Hlutfall HIV-RNA < 400 eintök/ml (95% CI)				
Allir sjúklingar [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100.000 eintök/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 eintök/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 og ≤ 200 frumur/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 frumur/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
GSS §				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 og hærri	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Prósent HIV-RNA < 50 eintök/ml (95% CI)				
Allir sjúklingar [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100.000 eintök/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 eintök/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 og	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 frumur/mm ³				
> 200 frumur/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
GSS §				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 og hærri	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Meðal CD4 breyting (95% CI), frumur/mm³				
Allir sjúklingar [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100.000 eintök/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 eintök/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 og ≤ 200 frumur/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 frumur/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
GSS §				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 og hærri	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Það taldist meðferðarrestur ef sjúklingur lauk ekki þátttöku í rannsókninni: Sjúklingar, sem hættu meðferð of snemma, eru skilgreindir með meðferðarrest eftir það. Fjöldi (%) sjúklinga sem svöruðu meðferð og 95% öryggismörk.

[‡] Við greiningu eftir forspárþáttum var veirufraðilegur restur yfirfærður (carried forward) fyrir hundraðshluta < 400 og 50 eintök/ml. Upphafsgildi var yfirfært (baseline-carry-forward) við útreikning á meðalbreytingu CD4, þegar um veirufraðilegan rest var að ræða.

§ Arfgerðarnæmnistig (Genotypic Sensitivity Score (GSS)) var skilgreint sem heildarfjöldi andretróveirulyfja til inntöku notuð í bestu grunnmeðferð, þar sem veitur einangraðar frá sjúklingi sýndu arfgerðarnæmi byggt á arfgerðarónæmisprófi. Notkun enfúvirtíðs í bestu grunnmeðferð hjá enfúvirtíð-óreyndum sjúklingum var talið sem eitt virkt lyf í bestu grunnmeðferð. Á sama hátt var darúnavír notkun í bestu grunnmeðferð hjá darúnavír-óreyndum sjúklingum talið sem eitt virkt lyf í bestu grunnmeðferð.

Raltegravír náði fram veirufraðilegri svörun (notuð var nálgunin meðferð hætt of snemma = meðferðarrestur) á HIV-RNA < 50 eintök/ml hjá 61,7% sjúklinga í 16. viku, hjá 62,1% sjúklinga í 48. viku og hjá 57,0% sjúklinga í 96. viku. Hjá sumum sjúklingum jókst veirumagn á ný (viral rebound) á milli 16. og 96. viku. Þættir tengdir við meðferðarrest voru meðal annars há upphafsgildi veirumagns og besta grunnmeðferð sem ekki innihélt að minnsta kosti eitt öflugt virkt lyf.

Skipt yfir í raltegravír

SWITCHMRK 1 og 2 rannsóknirnar (rannsóknaráætlanir 032 og 033) mátu HIV-1 sýkta sjúklinga sem fengu hamlandi (skimun HIV RNA < 50 eintök/ml; stöðug meðferðaráætlun > 3 mánuðir) meðferð með lopinavíri 200 mg (+) ritonavíri 50 mg, 2 töflur tvisvar á dag, ásamt að minnsta kosti 2 bakritahemlum. Þeim var slembiraðað 1:1 til að halda áfram á lopinavíri (+) ritonavíri, 2 töflur tvisvar á dag, (n=174 og n=178, talið í sömu röð) eða lopinavíri (+) ritonavíri var skipt út fyrir raltegravír 400 mg tvisvar á dag (n=174 og n=176, talið í sömu röð). Sjúklingar sem höfðu sögu um veirufraðilegan meðferðarrest voru ekki útilokaðir frá þátttöku og fjöldi fyrri andretróveirumeðferða var ekki takmarkaður.

Þessar rannsóknir voru stöðvaðar eftir greiningu á aðalendapunkti verkunar í 24. viku vegna þess að þær sýndu ekki fram á jafngildi (non-inferiority) raltegravírs samanborið við lopinavír (+) ritonavír. Í 24. viku í báðum rannsóknum hélst hömlun á HIV RNA minna en 50 eintök/ml hjá 84,4% í raltegravír hópnum samanborið við 90,6% í lopinavír (+) ritonavír hópnum, (þeir sem ekki luku rannsókn = meðferðarrestur). Sjá kafla 4.4 ef þörf er á að gefa raltegravír ásamt tveimur öðrum virkum efnum.

Fullorðnir sjúklingar sem ekki hafa fengið andretróveirumeðferð áður

Í STARTMRK (fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með virku efni) var lagt mat á öryggi og andretróveiruvirkni raltegravírs 400 mg tvisvar á dag miðað við 600 mg efavírenz fyrir svefn, ásamt emtrícítabíni (+) tenófóvír dísoproxíl fúmarati hjá HIV-sýktum sjúklingum, sem ekki höfðu fengið meðferð áður, með HIV RNA > 5.000 eintök/ml. Slembiröðun var lagskipt eftir HIV RNA-gildi (≤50.000 eintök/ml og > 50.000 eintök /ml) við skimun og eftir lifrabólgu B eða C mótefnastöðu (jákvætt eða neikvætt).

Lýðfræðilegar upplýsingar (kyn, aldur og kynstofn) sjúklinga og eiginleikar við upphaf meðferðar voru sambærilegir milli hópsins sem fékk raltegravír 400 mg tvisvar á dag og hópsins sem fékk 600 mg efavírenz fyrir svefn.

Niðurstöður greininga í 48. og 240. viku

Með tilliti til aðalendapunkts verkunar, þá var hlutfall sjúklinga, sem náðu HIV RNA < 50 eintök/ml í 48. viku 241/280 (86,1%) í hópnum sem fékk raltegravír og 230/281 (81,9%) í hópnum sem fékk efavírenz. Meðferðarmunur (raltegravír – efavírenz) var 4,2% með 95% vikmörk (-1,9, 10,3) sem sýnir fram á að raltegravír er jafngilt efavírenz (p-gildi fyrir jafngildi (non-inferiority) < 0,001). Í 240. viku var meðferðarmunurinn (raltegravír – efavírenz) 9,5% með 95% vikmörk (1,7, 17,3). Niðurstöður greininga í 48. og 240. viku hjá sjúklingum á ráðlögðum skammti raltegravírs 400 mg tvisvar á dag frá STARTMRK eru sýndar í töflu 3.

Tafla 3
Niðurstöður varðandi verkun í viku 48 og viku 240

STARTMRK rannsókn Kennistærð	Vika 48		Vika 240	
	Raltegravír 400 mg tvisvar á dag (N = 281)	Efavírenz 600 mg fyrir svefn (N = 282)	Raltegravír 400 mg tvisvar á dag (N = 281)	Efavírenz 600 mg fyrir svefn (N = 282)
Hlutfall HIV-RNA < 50 eintök/ml (95% CI)				
Allir sjúklingar [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100,000 eintök/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100,000 eintök/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 og	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 frumur/mm ³				
> 200 frumur/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Veiruundirtegund Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Ekki-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Meðalbreyting á CD4 (95% CI), frumur/mm³				
Allir sjúklingar [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100,000 eintök/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100,000 eintök/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 og ≤ 200 frumur/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 frumur/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Veiruundirtegund Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Ekki-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)
[†] Það taldist meðferðarrestur ef sjúklingur lauk ekki þátttöku í rannsókninni: Sjúklingar sem hættu meðferð of snemma eru skilgreindir með meðferðarrest eftir það. Fjöldi (%) sjúklinga með meðferðarsvörun og 95% öryggismörk [‡] Við greiningu eftir forspárþáttum, var veirufræðilegur restur yfirfærður (carried forward) fyrir hundraðshluta < 50 og 400 eintök/ml. Upphafsgildi var yfirfært (baseline-carry-forward) við útreikning á meðalbreytingu CD4, þegar um veirufræðilegan rest var að ræða. Athugasemdir: Greiningarnar eru byggðar á öllum tiltækum gögnum. Raltegravír og efavírenz voru gefin með emtricitabín (+) tenofóvír dísoproxíl fúmarati.				

Börn

Börn og unglingar 2 til 18 ára

IMPAACT P1066 er I./II. stigs opin fjölsetra rannsókn á lyfjahvörfum, öryggi, þoli og verkun raltegravírs hjá HIV-sýktum börnum. Þátttakendur í rannsókninni voru 126 börn og unglingar á aldrinum 2 til 18 ára sem höfðu áður fengið andretróveirumeðferð. Sjúklingum var lagskipt eftir aldri, unglingar voru teknir inn fyrst og síðan yngri börn. Sjúklingarnir fengu annaðhvort 400 mg töflu (6 til 18 ára) eða tuggutöflu (frá 2 ára upp að 12 ára aldri). Raltegravír var gefið ásamt bestu bakgrunnsmeðferð.

Fyrsta stigið, þegar verið var að finna út skammt, fól í sér ítarlegt mat á lyfjahvörfum. Val á skammtastærð var byggt á því að ná svipaðri útsetningu fyrir raltegravíri í plasma og lágbéttni eins og sést hjá fullorðnum og ásættanlegu skammtímaöryggi. Eftir val á skammtastærð voru fleiri sjúklingar teknir inn í rannsóknina, til þess að meta langtímaöryggi, þol, og verkun. Af 126 sjúklingum fengu 96 ráðlagðan skammt af raltegravír (sjá kafla 4.2).

Tafla 4

Eiginleikar við upphaf meðferðar og niðurstöður úr IMPAACT P1066, varðandi verkun í 24. og 48. viku (2 til 18 ára)

Fjöldi sjúklinga sem fengu lokaskammt		
N=96		
Kennistærð		
Lýðfræðilegar upplýsingar		
Aldur (ár), miðgildi [á bilinu]	13 [2 – 18]	
Karlmenn	49%	
Kynþáttur		
Hvítur kynstofn	34%	
Svartur kynstofn	59%	
Eiginleikar við upphaf meðferðar		
HIV-1 RNA í plasma (log ₁₀ eintök/ml), meðaltal [á bilinu]	4,3 [2,7 - 6]	
Fjöldi CD4 frumna (frumur/mm ³), miðgildi [á bilinu]	481 [0 – 2.361]	
CD4%, miðgildi [á bilinu]	23,3% [0 – 44]	
HIV-1 RNA >100.000 eintök/ml	8%	
HIV CDC flokkur B eða C	59%	
Fyrri notkun virkra andretróvirumeðferða, eftir flokki		
NNRTI	78%	
PI	83%	
Svörun	Vika 24	Vika 48
Náðu ≥1 log ₁₀ HIV RNA lækkun frá upphafi meðferðar eða <400 eintök/ml	72%	79%
Náðu HIV RNA <50 eintök/ml	54%	57%
Miðgildi aukningar á fjölda CD4 frumna (%) frá upphafi meðferðar	119 frumur/mm ³ (3,8%)	156 frumur/mm ³ (4,6%)

Ungbörn og smábörn frá 4 vikna upp að 2 ára aldri

Ungbörn og smábörn frá 4 vikna upp að 2 ára aldri sem höfðu áður fengið andretróvirumeðferð annaðhvort sem fyrirbyggjandi meðferð til að fyrirbyggja smit frá móður til barns og/eða sem samsetta andretróvirumeðferð til meðferðar á HIV-sýkingu voru einnig þátttakendur í IMPAACT P1066. Raltegravir var gefið sem mixtúrukyrni, dreifa án tillits til fæðu ásamt bestu grunnmeðferð sem innihélt lopinavir og ritonavir hjá tveimur þriðju hlutum sjúklinga.

Tafla 5

Eiginleikar við upphaf meðferðar og niðurstöður úr IMPAACT P1066, varðandi verkun í 24. og 48. viku (frá 4 vikna upp að 2 ára)

Kennistærð	N=26	
Lýðfræðilegar upplýsingar		
Aldur (vikur), miðgildi [á bilinu]	28 [4 -100]	
Karlmenn	65%	
Kynþáttur		
Hvítur kynstofn	8%	
Svartur kynstofn	85%	
Eiginleikar við upphaf meðferðar		
HIV-1 RNA í plasma (log ₁₀ eintök/ml), meðaltal [á bilinu]	5,7 [3,1 - 7]	
Fjöldi CD4 frumna (frumur/mm ³), miðgildi [á bilinu]	1.400 [131 -3.648]	
CD4%, miðgildi [á bilinu]	18,6% [3,3 – 39,3]	
HIV-1 RNA >100.000 eintök/ml	69%	
HIV CDC flokkur B eða C	23%	
Fyrri notkun virkra andretróvirumeðferða, eftir flokki		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
Svörun	Vika 24	Vika 48
Náðu ≥1 log ₁₀ HIV RNA lækkun frá upphafi meðferðar eða <400 eintök/ml	91%	85%
Náðu HIV RNA <50 eintök/ml	43%	53%

Kennistaerð	N=26	
Miðgildi aukningar á fjölda CD4 frumna (%) frá upphafi meðferðar	500 frumur/mm ³ (7,5%)	492 frumur/mm ³ (7,8%)
Veirufraeðilegur brestur	Vika 24	Vika 48
Meðferð ekki svarað	0	0
Veirumagn eykst á ný	0	4
Fjöldi með fyrirbyggjandi arfgerð*	0	2

*Einn sjúklingur var með stökkbreytingu í stöðu 155.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eins og kom fram hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum sem fengu einn raltegravírskammt til inntöku á fastandi maga, reyndist raltegravír frásogast hratt með t_{max} u.þ.b. 3 klst. eftir inntöku. Raltegravír AUC og C_{max} aukast skammtaháð á skammtabilinu 100 mg til 1.600 mg. Raltegravír $C_{12\text{ klst.}}$ eykst skammtaháð á skammtabilinu 100 mg til 800 mg og eykst aðeins minna en í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 100 mg til 1600 mg. Skammtahlutfall hefur ekki verið ákveðið hjá sjúklingum.

Þegar lyfið er gefið tvisvar á dag næst jafnvægi (steady state) lyfjahvarfa mjög fljótt, innan u.þ.b. tveggja fyrstu daga meðferðar. Það er lítil sem engin uppsöfnun AUC og C_{max} og merki um lítills háttar uppsöfnun $C_{12\text{ klst.}}$. Ekki hefur verið sýnt fram á heildaraðgengi (absolute bioavailability) raltegravírs.

Raltegravír má gefa með eða án fæðu. Raltegravír var gefið án tillits til fæðu í lykilrannsóknnum á öryggi og verkun sem gerðar voru á HIV-sýktum sjúklingum. Gjöf endurtekinnna skammta af raltegravíri á eftir miðlungs fituríkri máltíð hafði ekki klínískt mikilvæg áhrif á AUC raltegravírs, þar sem aukningin var 13% miðað við gjöf á fastandi maga. Raltegravír $C_{12\text{ klst.}}$ var 66% hærri og C_{max} var 5% hærri eftir neyslu miðlungs fituríkrar máltíðar miðað á fastandi maga. Gjöf raltegravírs eftir fituríka máltíð jók AUC og C_{max} u.þ.b. tvöfalt og jók $C_{12\text{ klst.}}$ 4,1-falt. Gjöf raltegravírs eftir fitusnauða máltíð minnkaði AUC um 46% og C_{max} um 52%; $C_{12\text{ klst.}}$ var í meginatriðum óbreytt. Fæðuneysla virðist auka breytileika lyfjahvarfa miðað við gjöf á fastandi maga.

Á heildina litið kom talsverður breytileiki fram á lyfjahvörfum raltegravírs. $C_{12\text{ klst.}}$ í BENCHMRK 1 og 2 var frávíksstuðullinn fyrir breytileika milli sjúklinga (inter-subject variability) = 212% og frávíksstuðullinn fyrir breytileika hjá sjúklingum (intra-subject variability) = 122%. Ástæður breytileikans gætu m.a. verið mismunur á fæðuneyslu samhliða lyfjagjöf og samhliða notkun annarra lyfja.

Dreifing

Raltegravír er bundið plasmapróteini manna u.þ.b. 83%, á þétnibilinu 2 til 10 μM . Raltegravír barst auðveldlega yfir fylgju hjá rottum, en barst ekki í heila að nokkru marki.

Í tveimur rannsóknum hjá HIV-1 sýktum sjúklingum, sem fengu 400 mg raltegravír tvisvar á sólarhring, greindist raltegravír auðveldlega í heila- og mænuvökva. Í fyrstu rannsókninni (n=18) var miðgildi þéttni í heila- og mænuvökva 5,8% (á bilinu 1 til 53,5%) af plasmabéttni á sama tíma. Í seinni rannsókninni (n=16) var miðgildi þéttni í heila- og mænuvökva 3% (á bilinu 1 til 61%) af plasmabéttni á sama tíma. Þessi miðgildi hlutfalls eru u.þ.b. 3- til 6-falt lægri en óbundið raltegravír í plasma.

Umbrot og útskilnaður

Lokahelmingunartími raltegravírs er um 9 klst. en helmingunartími í α -fasa er styttri (~1 klst.) sem skýrir mestan hluta af flatarmáli undir blóðþétniferli (AUC). Eftir inntöku á geislamerktu raltegravíri skildist u.þ.b. 51% þess út með hægðum og 32% með þvagi. Í hægðum var einungis raltegravír til staðar, meirihluta þess má líklega rekja til vatnsrofs á raltegravír-glúkúróníði sem seynt var í gall eins og greint var hjá þeim tegundum sem rannsakaðar voru í forklinískum rannsóknum. Tveir þættir,

raltegravír og raltegravír-glúkúróníð, greindust í þvagi og reyndust u.þ.b. 9% vera raltegravír og 23% raltegravír-glúkúróníð miðað við heildarskammtinn sem tekinn var inn. Mest var um raltegravír í blóðrás og voru það u.þ.b. 70% geislamerкта efnisins. Afgangsgeslavinirinn í plasma stafaði frá raltegravír-glúkúróníði. Rannsóknir sem nýttu ísóformvalháða efnahemla og cDNA tjáða UDP-glúkúrónýltransferasa (UGT) sýndu að UGT1A1 er aðalensímið sem á þátt í myndun raltegravír-glúkúróníðs. Þess vegna benda niðurstöður til þess að aðalúthreinsunarferill raltegravírs hjá mönnum sé fyrir tilstilli UGT1A1 miðlaðrar glúkúróníðeringar.

UGT1A1 fjölbreytni

Í samanburði á 30 einstaklingum með *28/*28 arfgerð og 27 einstaklingum með villigerð var miðhlutfallstíðni (geometric mean ratio) (90% CI) AUC 1,41 (0,96 (*28/*28); 2,09 (villig.)) og miðhlutfallstíðni $C_{12\text{ klst.}}$ 1,91 (1,43 (*28/*28); 2,55 (villig.)). Skammtaöðlögung er ekki talin nauðsynleg hjá einstaklingum með skerta UGT1A1 virkni vegna arfgerðafjölbreytni.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Á grundvelli samanburðarannsóknar á lyfjaformum hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum er aðgengi tuggutöflu og mixtúrukynnis, dreifu eftir inntöku meira en 400 mg töflu. Í rannsókninni kom í ljós að við gjöf tuggutöflu með fituríkri máltíð lækkaði AUC að meðaltali um 6% og C_{max} um 62% og $C_{12\text{ klst.}}$ hækkaði um 188% samanborið við gjöf á fastandi maga. Gjöf tuggutöflu með fituríkri máltíð hefur ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf raltegravírs og tuggutöflu má gefa án tillits til fæðu. Áhrif fæðu á mixtúrukynni, dreifu voru ekki rannsökuð.

Tafla 6 sýnir lyfjavarfapætti varðandi 400 mg töflu, tuggutöflu og mixtúrukynni, dreifu miðað við líkamsþyngd.

Tafla 6:

Lyfjahvörf raltegravírs IMPAACT P1066 eftir skammtagjöf skv. kafla 4.2 (að undanskildum nýburum)

Líkamsþyngd	Lyfjaform	Skammtur	N*	Miðhlutfallsgildi (%CV) AUC _{0-12klst.} (μM*klst.)	Miðhlutfallsgildi (%CV) $C_{12\text{klst.}}$ (nM)
≥ 25 kg	Filmuhúðuð tafla	400 mg tvisvar á sólarhring	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥ 25 kg	Tuggutafla	Skammtar miðast við þyngd, sjá skammtatöflur fyrir tuggutöflur	9	22,1 (36%)	113 (80%)
Frá 11 upp að 25 kg	Tuggutafla	Skammtar miðast við þyngd, sjá skammtatöflur fyrir tuggutöflur	13	18,6 (68%)	82 (123%)
Frá 3 upp að 20 kg	Mixtúra, dreifa	Skammtar miðast við þyngd, sjá skammtatöflu fyrir mixtúrukynni, dreifu	19	24,5 (43%)	113 (69%)

* Fjöldi sjúklinga, þar sem niðurstöður ítarlegra rannsókna á lyfjahvörfum (intensive pharmacokinetic results) við síðasta ráðlagða skammt, voru fyrirleggjandi.

†Frávikshlutfall (Geometric coefficient of variation).

Aldraðir

Ekki komu fram klínískt mikilvæg áhrif aldurs á lyfjahvörf raltegravírs hjá heilbrigðum þátttakendum og sjúklingum með HIV-1 sýkingu, þegar litið var á aldursdreifingu rannsakaðra sjúklinga (19-84 ára, fáir einstaklingar voru yfir 65 ára aldri).

Kyn, kynþáttur og líkamsþyngdarstuðull

Það komu ekki fram klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf með tilliti til kyns, kynþáttar eða líkamsþyngdarstuðuls hjá fullorðnum.

Skert nýrnastarfsemi

Nýrnaútskilnaður óbreytt lyfs er minniháttar útskilnaðarleið. Hjá fullorðnum kom ekki fram klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi og heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 4.2). Þar sem ekki er vitað að hve miklu leyti raltegravír skilst út með blóðskilun, skal forðast gjöf lyfsins fyrir blóðskilun.

Skert lifrastarfsemi

Raltegravír útskilst aðallega með glúkúróníðtengingu í lifur. Hjá fullorðnum kom ekki fram klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi og heilbrigðum einstaklingum. Áhrif alvarlegrar skerðingar á lifrastarfsemi á lyfjahvörf raltegravírs hafa ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefnafræðirannsóknir með raltegravír, sem ekki voru klínískar, þ.m.t. hefðbundnar rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og eiturverkunum á þroska og eiturverkunum á ungvíði, hafa verið gerðar á mús, rottum, hundum og kaninum. Áhrif vegna útsetningar, sem er nægilega mikið umfram klíníska útsetningu, benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn.

Stökkbreytingar

Engar vísbendingar um stökkbreytandi áhrif eða eiturverkanir komu fram í *in vitro* rannsókn á stökkbreytandi áhrifum á örverur (Ames), og alkalískum útvöskunargreiningum (alkaline elution assays) í *in vitro* rannsóknum á DNA niðurbroti, og *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á litningafrávikum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum raltegravírs á mýs sýndi ekki fram á möguleg krabbameinsvaldandi áhrif. Við hámarksskammt, 400 mg/kg/dag hjá kvendýrum og 250 mg/kg/dag hjá karldýrum, var almenn útsetning svipuð og eftir klínískan 400 mg skammt tvisvar á dag. Hjá rottum voru æxli (flöguþekjukrabbamein) greind í nefi/nefkoki við 300 og 600 mg/kg/dag hjá kvendýrum og 300 mg/kg/dag hjá karldýrum. Þessi æxlismyndun getur verið afleiðing staðbundinnar útfellingar og/eða innöndunar lyfs á slímhimnu nefis/nefkoks á meðan lyf var gefið um magaslöngu og eftirfylgjandi þrálátrar ertingar og bólgu, sem þó er líklegt að skipti litlu máli varðandi tilætlaða klíníska notkun. Miðað við mörk þar sem engin skaðleg áhrif finnast (NOAEL: no observable adverse effect level), var almenn útsetning svipuð og eftir klínískan 400 mg skammt tvisvar á dag. Hefðbundnar rannsóknir á áhrifum lyfsins á erfðaeefni (genotoxicity), til þess að meta stökkbreytandi og litingasundrandi áhrif voru neiðkvæðar.

Eiturverkanir á þroska

Raltegravír reyndist ekki vansköpunarmyndandi í rannsóknum á eiturverkunum á þroska hjá rottum og kaninum. Lítils háttar aukning á tilvikum þar sem fjöldi rifbeina var umfram það sem eðlilegt er og er afbrigði í eðlilegu þróunarferli, var hjá rottufóstrum þar sem útsetning fyrir raltegravíri hjá móðurdýrum var 4,4-föld útsetning við ráðlagða skammta hjá mönnum byggt á AUC_{0-24 klst}. Engin áhrif komu fram á þroska við útsetningu sem var 3,4-föld útsetning við ráðlagða skammta hjá mönnum. Þessi aukning kom ekki fram hjá kaninum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

- Örkristallaður sellulósi
- Laktósaeinhýdrat
- Vatnsfrítt tvíbasakalsíumfosfat
- Hýprómellósi 2208
- Póloxamer 407
- Natríumsterýlfúmarat
- Magnesíumsterat

Töfluhúð

- Pólývínýlalkóhól
- Títantvíoxíð
- Pólýetýlenglýkól 3350
- Talkúm
- Rautt járnoxíð
- Svart járnoxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins. Geymið glasið vel lokað með þurrkefninu í til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glas úr háþéttu pólýetýleni (HDPE) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni, innsigli og silica gel þurrkefni. Tvær pakkningastærðir eru fáanlegar: 1 glas með 60 töflum, og fjölpakkning með 180 (3 glös með 60) töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. desember 2007.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. maí 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

ISENTRESS 600 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg af raltegravíri (sem kalíum).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 600 mg tafla inniheldur 5,72 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Gul, sporöskjulaga, 19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm að stærð, með MSD kennimerki og „242“ á annarri hliðinni og slétt á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

ISENTRESS 600 mg filmuhúðaðar töflur eru ætlaðar til notkunar í samsettri meðferð með öðrum andretrovíruslyfjum til meðferðar við HIV-veirusýkingu (HIV-1) hjá fullorðnum og börnum sem vega a.m.k. 40 kg (sjá kafla 4.2, 4.4, 5.1 og 5.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni sem hefur reynslu af meðferð við HIV-sýkingu.

Skammtar

ISENTRESS á að nota í samsettri meðferð með öðrum virkum andretrovíruslyfjum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Fullorðnir og börn

Hjá fullorðnum og börnum (sem vega a.m.k. 40 kg) er ráðlagður skammtur 1.200 mg (tvær 600mg töflur) einu sinni á dag hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður eða sem eru veirufræðilega bældir á upphafsmeðferð með ISENTRESS 400 mg tvisvar á dag.

Önnur lyfjaform og styrkleikar er fáanlegt:

ISENTRESS er einnig fáanlegt sem 400 mg tafla tvisvar á dag til notkunar hjá fullorðnum með HIV sýkingu eða börnum og unglingum sem eru a.m.k. 25 kg. Ekki á að nota 400 mg töflur til að gefa 1.200 mg einu sinni á dag (sjá samantekt á eiginleikum lyfsins fyrir 400 mg).

ISENTRESS er einnig fáanlegt á tuggutöfluformi og sem mixtúrukyrni, dreifa. Varðandi frekari upplýsingar um skömmtun, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tuggutöflur og mixtúrukyrni, dreifu. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun raltegravírs hjá fyrirburum (<37 vikna meðgöngu) og léttburum (<2.000 g). Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins hjá þessum hópum og er því ekki hægt að gefa ráðleggingar um skömmtun.

Hámarksskammtur tuggutaflna er 300 mg tvisvar á sólarhring. Vegna þess að lyfjahvörf lyfjaformanna eru mismunandi má hvorki nota tuggutöflurnar né mixtúrukyrni, dreifu í staðinn fyrir 400 mg eða 600 mg töflur (sjá kafla 5.2). Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á tuggutöflunum eða mixtúrukyrninu, dreifu hjá HIV-sýktum unglingum (12 til 18 ára) eða fullorðnum.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun raltegravírs hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Því skal gæta varúðar við notkun ISENTRESS hjá þessum sjúklingahópi.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungs mikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Öryggi og verkun raltegravírs hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Þess vegna skal gæta varúðar við notkun ISENTRESS hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

ISENTRESS 600 mg filmuhúðaðar töflur á ekki að nota hjá börnum sem vega minna en 40 kg.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

ISENTRESS 600 mg töflur má gefa með eða án fæðu sem 1.200 mg einu sinni á dag í einum skammti. Töflurnar má ekki tyggja, mylja eða skipta þar sem búist er við breytingum á lyfjahvörfum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Sjúklingum skal bent á að núverandi andretróveirumeðferð lækna ekki HIV og að ekki hefur verið sýnt fram á að hún komi í veg fyrir HIV-smit með blóði.

Raltegravír hefur tiltölulegan lágan erfðafræðilegan ónæmisþröskuld. Því skal nota raltegravír samhliða tveimur öðrum virkum andretróveirulyfjum, hvenær sem mögulegt er, til að minnka líkur á veirufraðilegum meðferðarbresti og þróun lyfjaónæmis (sjá kafla 5.1).

Varðandi sjúklinga sem aldrei hafa fengið meðferð áður, takmarkast upplýsingar úr klínískum rannsóknum við notkun raltegravírs ásamt tveimur bakritahemlum (emtricitabíni og tenófovír dísoproxíl fúmarati).

Þunglyndi

Greint hefur verið frá þunglyndi, þ.m.t. sjálfsvígshugleiðingum og -hegðun, sérstaklega hjá sjúklingum með fyrri sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm. Gæta skal varúðar við notkun hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm.

Skert lifrarstarfsemi

Öryggi og verkun raltegravírs hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Því skal gæta varúðar við notkun raltegravírs hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lifrarstarfsemi verður oftár óeðlileg meðan á samsettri andretróveirumeðferð stendur hjá sjúklingum með röskun á lifrarstarfsemi við upphaf meðferðar, þ.m.t. langvinn lifrabólga. Fylgjast skal vel með þessum sjúklingum á hefðbundinn hátt. Ef fram koma vísbendingar um versnun lifrarsjúkdóms hjá slíkum sjúklingum skal íhuga tímabundna eða endanlega stöðvun meðferðar.

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C, sem eru á samsettri andretróveirumeðferð, eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir á lifur.

Beindrep

Þótt orsökina sé talin fjölþætt (þ.m.t. barksteranotkun, áfengisneysla, veruleg ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull) hafa beindrepstilfelli verið tilkynnt, sérstaklega hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa lengi verið á samsettri andretróveirumeðferð. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknis ef þeir fá óþægindi og verki í liði, stífleika í liði eða eiga erfitt með hreyfingar.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV sýktum sjúklingum með verulegan ónæmisbrest, við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar, getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingavöldum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Mikilvæg dæmi eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci* (áður þekkt sem *Pneumocystis carinii*). Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þörf krefur.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun, þó er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Atazanavír

Þegar raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag var gefið samhliða atazanavír jókst plasmagildi raltegravírs, því er samhliða gjöf ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Tipranavír/ritonavír

Gjöf raltegravírs 1.200 mg einu sinni á dag ásamt tipranavír/ritonavír getur dregið úr lágbéttni raltegravírs í plasma, því er samhliða gjöf ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Sýrubindandi lyf

Samhliða gjöf raltegravírs 1.200 mg einu sinni á dag ásamt sýrubindandi lyfjum sem innihalda kalsíumkarbónat og ál/magnesíum dró úr plasmabéttni raltegravírs, því er samhliða gjöf ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Öflugir virkjar umbrotsensíma lyfja

Öflugir virkjar umbrotsensíma lyfja (t.d. rifampicín) hafa ekki verið rannsakaðir með raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag en dregið úr lágbéttni raltegravírs í plasma, því er gjöf samhliða raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag ekki ráðlögð.

Vöðvakvilli og rákvöðvalýsa

Greint hefur verið frá vöðvakvilla og rákvöðvalýsu. Gæta skal varúðar við notkun hjá sjúklingum sem hafa einhvern tíma fengið vöðvakvilla eða rákvöðvalýsu, eða ef einhverjir þættir eru fyrir hendi sem

auka líkur á þessum sjúkdómum, þ.m.t. notkun annarra lyfja sem hafa verið tengd þessum sjúkdómum (sjá kafla 4.8).

Alvarleg húðviðbrögð og ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum og hugsanlega lífshættulegum og banvænum viðbrögðum í húð hjá sjúklingum sem notuðu raltegravír, í flestum tilvikum samhliða notkun annarra lyfja sem tengjast þessum viðbrögðum. Meðal þessara tilvika voru Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos í húðþekju (toxic epidermal necrolysis). Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum sem lýstu sér með útbrotum, almennum einkennum og stundum truflun á starfsemi líffæra, þ.m.t. lifrabilun. Ef fram koma merki eða einkenni alvarlegra húðviðbragða eða ofnæmisviðbragða (þ.m.t., en ekki einskorðað við, alvarleg útbrot eða útbrot með hita, almennan lasleika, þreytu, vöðva- eða liðverki, blöðrur, sár í munni, tárubólgu, bjúg í andliti, lifrabólgu, eósinfíklafjöld, ofnæmisbjúg) skal hætta tafarlaust notkun raltegravírs og annarra lyfja sem grunur leikur á að valdi viðbrögðunum. Fylgjast skal með klínísku ástandi, þ.m.t. amínótransferasa í lifur, og hefja viðeigandi meðferð. Dráttur á stöðvun meðferðar með raltegravíri eða öðrum lyfjum, sem grunur leikur á að valdi viðbrögðunum, eftir að alvarleg útbrot koma fram getur leitt til lífshættulegra viðbragða.

Útbrot

Útbrot voru algengari hjá meðferðarreindum sjúklingum, sem fengu meðferð sem innihélt raltegravír og darúnavír, samanborið við sjúklinga sem fengu raltegravír án darúnavírs eða darúnavír án raltegravírs (sjá kafla 4.8).

Laktósi

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaþol, algjöran laktasaskort glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Raltegravír er *in vitro* veikur hemill OAT1 (lífræn anjónaflutningsprótein) (IC₅₀ sem nemur 109 míkrom) og OAT3 (IC₅₀ sem nemur 18,8 míkrom). Mælt er með því að gæta varúðar þegar raltegravír 1.200 mg er gefið einu sinni á dag með viðkvæmum hvarfefnum OAT1 og/eða OAT3.

In vitro rannsóknir benda til þess að raltegravír sé ekki hvarfefni cytókróm P450 (CYP) ensímanna, hamli ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A, hamli ekki úridíndífosfat (UDP)-glúkúrónósýltransferösum (UGT) 1A1 og 2B7, örvi ekki CYP3A4 og sé ekki hemill P-glýkópróteins (P-gp), BCRP (viðnámsprótein brjóstakrabbameins), OATP1B1 (lífræn anjónaflutningsfjölpeptíð), OATP1B3, OCT1 (lífræn katjónaflutningsprótein) og OCT2 eða MATE1 og MATE2-K (fjölyfja- og eiturefna útþrýstiprótein). Á grundvelli þessara upplýsinga er ekki búist við að raltegravír hafi áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni þessara ensíma eða flutningspróteina.

Samkvæmt *in vitro* og *in vivo* rannsóknum fer brotthvarf raltegravírs að mestu fram með umbrotum fyrir tilstilli UGT1A1-miðlaðrar glúkúröntengingar.

Talsverður breytileiki á lyfjahvörfum raltegravírs kom fram milli sjúklinga og einnig hjá sama sjúklingi.

Áhrif raltegravírs á lyfjahvörf annarra lyfja

Í rannsóknum á milliverkunum lyfja sem gerðar voru með raltegravír 400 mg tvisvar á dag hafði raltegravír ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf etravírins, maravírocs, tenófóvír dísoproxíl

fúmarats, getnaðarvarnarlyfja með hormónum, metadons, mídazolams eða boceprevirs. Hægt er að útvíkka gildissvið þessara niðurstaðna fyrir raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag og ekki þarf að aðlaga skammta fyrir þessi lyf

Í nokkrum rannsóknum dró samhliða gjöf raltegravírs 400 mg tvisvar á dag og darúnavírs lítillsháttar en klínískt ómarktækt úr plasmabéttni darúnavírs. Byggt á umfangi þeirra áhrifa sem sáust með raltegravír 400 mg tvisvar á dag er gert ráð fyrir að áhrif raltegravírs 1.200 mg einu sinni á dag á plasmabéttni darúnavírs séu ekki líkleg til að skipta máli klínískt.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf raltegravírs

Virkjar umbrotsensíma lyfja

Áhrif lyfja sem eru öflugir UGT1A1 virkjar eins og rifampicín á raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag eru ekki þekkt en líklegt er að samhliða gjöf dragi úr lágbéttni raltegravírs byggt á minnkaðri lágbéttni sem kemur fram við notkun raltegravírs 400 mg tvisvar á dag, því er gjöf raltegravírs 1.200 mg einu sinni á dag ekki ráðlögð. Áhrif annarra öflugra virkja umbrotsensíma lyfja svo sem fenýtóíns og fenóbarbítals á UGT1A1 eru ekki þekkt, því er gjöf samhliða raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag ekki ráðlögð. Í rannsóknum á lyfjamilliverkunum hafði efavirenz ekki áhrif á lyfjahvörf raltegravírs 1.200 mg einu sinni á dag sem skipta máli klínískt, því má nota virkja sem eru ekki eins öflugir (t.d. efavirenz, nevirapín, rifabútín, glúkókortikóíða, jóhannesarjurt (*hypericum perforatum*), píóglítasón) með ráðlögðum skammti af raltegravír.

UGT1A1 hemlar

Samhliða gjöf atazanavírs og raltegravírs 1.200 mg einu sinni á dag jók plasmagildi raltegravírs marktækt, því er samhliða gjöf raltegravírs 1.200 mg einu sinni á dag ekki ráðlögð.

Sýrubindandi lyf

Líklegt er að samhliða gjöf raltegravírs 1.200 mg einu sinni á dag og sýrubindandi lyfja sem innihalda ál/magnesíum og kalsíumkarbónat dragi klínískt marktækt úr lággildi raltegravírs. Byggt á þessum niðurstöðum er samhliða gjöf sýrubindandi lyfja sem innihalda ál/magnesíum og kalsíumkarbónat og raltegravírs 1.200 mg einu sinni á dag ekki ráðlögð.

Lyf sem auka sýrustig í maga

Greining á lyfjahvörfum í ONCEMRK (rannsóknaráætlun 292) sýndi að samhliða gjöf raltegravírs 1.200 mg einu sinni á dag og prótónpumpuhemla eða H2 blokka hafði ekki tölfraðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf raltegravírs. Sambærilegar niðurstöður varðandi verkun og öryggi komu fram hvort sem þessi lyf sem breyta sýrustigi í maga voru notuð eða ekki. Byggt á þessum niðurstöðum má nota prótónpumpuhemla og H2 blokka samhliða raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag.

Önnur atriði

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta lyfjamilliverkanir ritonavírs, tipranavírs/ritonavírs, boceprevírs eða etravírins ásamt raltegravír 1.200 mg (2 x 600 mg) einu sinni á dag. Þar sem umfang breytinga á útsetningu fyrir raltegravír fyrir tilstilli ritonavírs, boceprevírs eða etravírins við notkun raltegravír 400 mg tvisvar á dag var lítið, voru áhrif tipranavírs/ritonavírs meiri (GMR C_{trough} =0,45, GMR AUC=0,76). Samhliða gjöf raltegravírs 1.200 mg einu sinni á dag og tipranavírs/ritonavírs er ekki ráðlögð.

Fyrri rannsóknir með raltegravír 400 mg tvisvar á dag sýndu að samhliða gjöf tenófóvír dísoproxíl fúmarats (hluti af emtrícítabín/tenófóvír dísoproxíl fúmarati) jók útsetningu fyrir raltegravír. Fram kom að emtrícítabín/ tenófóvír dísoproxíl fúmarat jók aðgengi raltegravírs við notkun 1.200 mg einu sinni á dag um 12% þó skiptu áhrifin ekki máli klínískt. Því er samhliða gjöf emtrícítabín/ tenófóvír dísoproxíl fúmarats og raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag leyfð.

Allar rannsóknir á milliverkunum voru gerðar hjá fullorðnum.

Yfirgripsmiklar rannsóknir á lyfjamilliverkunum voru gerðar með raltegravír 400 mg tvisvar á dag og takmarkaður fjöldi rannsókna á lyfjamilliverkunum voru gerðar með raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag.

Tafla 1 sýnir niðurstöður allra fyrirliggjandi rannsókna á milliverkunum ásamt ráðleggingum við samhliða notkun.

Tafla 1
Upplýsingar um lyfjahvarfamilliverkanir

Lyf flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (orsök, ef þekkt)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
ANDRETRÓVEIRULYF		
<i>Próteasahemlar</i>		
atazanavír/ritonavír (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↑ 41% raltegravír C _{12klst} ↑ 77% raltegravír C _{max} ↑ 24% (UGT1A1 hömlun)	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt (400 mg tvisvar á dag) .
atazanavír (raltegravír 1.200 mg í einum skammti)	raltegravír AUC ↑ 67 % raltegravír C _{24hr} ↑ 26 % raltegravír C _{max} ↑ 16 % (UGT1A1 hömlun)	Gjöf raltegravírs (1.200 mg einu sinni á dag) samhliða er ekki ráðlögð.
tipranavír /ritonavír (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↓ 24% raltegravír C _{12klst} ↓ 55% raltegravír C _{max} ↓ 18% (UGT1A1 virkjun)	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt (400 mg tvisvar á dag) .
	Framreiknað á grundvelli rannsókna á 400 mg tvisvar á dag	Gjöf raltegravírs (1.200 mg einu sinni á dag) samhliða er ekki ráðlögð.
<i>Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)</i>		
efavírenz (raltegravír 400 mg í einum skammti)	raltegravír AUC ↓ 36% raltegravír C _{12klst} ↓ 21% raltegravír C _{max} ↓ 36% (UGT1A1 virkjun)	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt (400 mg tvisvar á dag og 1.200 mg einu sinni á dag). .
efavírenz (raltegravír 1.200 mg í einum skammti)	raltegravír AUC ↓ 14% raltegravír C _{24hr} ↓ 6% raltegravír C _{max} ↓ 9% (UGT1A1 virkjun)	
etravírín (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↓ 10% raltegravír C _{12 klst} ↓ 34% raltegravír C _{max} ↓ 11% (UGT1A1 virkjun) etravírín AUC ↑ 10% etravírín C _{12 klst} ↑ 17% etravírín C _{max} ↑ 4%	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt (400 mg tvisvar á dag og 1.200 mg einu sinni á dag) eða etravírín skammt.

Lyf flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (orsök, ef þekkt)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Núkleósið/núkleótíð bakritahemlar		
tenófóvír dísoproxíl fúmarat (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↑ 49% raltegravír C _{12klst} ↑ 3% raltegravír C _{max} ↑ 64% (orsök milliverkunar óþekkt) tenófóvír AUC ↓ 10% tenófóvír C _{24 klst} ↓ 13% tenófóvír C _{max} ↓ 23%	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt (400 mg tvisvar á dag og 1.200 mg einu sinni á dag) eða tenófóvír dísóproxíl fúmarat skammt.
emtrícítabín og tenófóvír dísóproxíl fúmarat (raltegravír 1.200 mg (2 x 600 mg) einu sinni á dag)	Greining á lyfjahvörfum sýndi að áhrif emtrícítabín/ tenófóvír dísóproxíl fúmarats á lyfjahvörf raltegravírs væru lítilsháttar (12% aukið aðgengi) og voru hvorki tölfræðilega né klínískt marktæk. (orsök milliverkunar óþekkt)	
CCR5 hemlar		
maravíroc (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↓ 37% raltegravír C _{12 klst} ↓ 28% raltegravír C _{max} ↓ 33% (orsök milliverkunar óþekkt) maravíroc AUC ↓ 14% maravíroc C _{12 klst} ↓ 10% maravíroc C _{max} ↓ 21%	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt (400 mg tvisvar á dag og 1.200 mg einu sinni á dag) eða maravíroc skammt.
LYF VIÐ LIFRARBÓLGU C VEIRUSÝKINGU		
NS3/4A próteasahemlar		
boceprevír (raltegravír 400 mg í einum skammti)	raltegravír AUC ↑ 4% raltegravír C _{12 klst} ↓ 25% raltegravír C _{max} ↑ 11% (orsök milliverkunar óþekkt)	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt (400 mg tvisvar á dag og 1.200 mg einu sinni á dag) eða boceprevír skammt.
SÝKLALYF		
Lyf við mycobakteríum		
rífampicín (raltegravír 400 mg í einum skammti)	raltegravír AUC ↓ 40% raltegravír C _{12klst} ↓ 61% raltegravír C _{max} ↓ 38% (UGT1A1 virkjun)	Rífampicín lækkar plasmabéttni raltegravírs. Ef samhliða gjöf með rífampicíni er óhjákvæmileg má íhuga að tvöfalda raltegravír skammtinn (400 mg tvisvar á dag).
	Framreiknað á grundvelli rannsóknar á 400 mg tvisvar á dag	Gjöf raltegravírs samhliða (1.200 mg einu sinni á dag) er ekki ráðlögð.

Lyf flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (orsök, ef þekkt)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
RÓANDI LYF		
mídazólam (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	mídazólam AUC ↓ 8% mídazólam C _{max} ↑ 3%	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt (400 mg tvisvar á dag og 1.200 mg einu sinni á dag) eða mídazólam skammt. Þessar niðurstöður benda til þess að raltegravír sé hvorki örvi né hemill CYP3A4, og að raltegravír muni því væntanlega ekki hafa áhrif á lyfjahlvörf lyfja sem eru hvarfefni CYP3A4.
SÝRUBINDANDI LYF SEM INNIHALDA MÁLMKATJÓNIR		
sýrubindandi lyf sem innihalda ál og magnesíumhýdroxíð (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↓ 49% raltegravír C _{12 klst.} ↓ 63% raltegravír C _{max} ↓ 44% <u>2 klst. fyrir gjöf raltegravírs</u> raltegravír AUC ↓ 51% raltegravír C _{12 klst.} ↓ 56% raltegravír C _{max} ↓ 51% <u>2 klst. eftir gjöf raltegravírs</u> raltegravír AUC ↓ 30% raltegravír C _{12 klst.} ↓ 57% raltegravír C _{max} ↓ 24% <u>6 klst. fyrir gjöf raltegravírs</u> raltegravír AUC ↓ 13 % raltegravír C _{12 klst.} ↓ 50 % raltegravír C _{max} ↓ 10 % <u>6 klst. eftir gjöf raltegravírs</u> raltegravír AUC ↓ 11 % raltegravír C _{12 klst.} ↓ 49 % raltegravír C _{max} ↓ 10 % (klóbinding málmkatjóna)	Sýrubindandi lyf sem innihalda ál og magnesíum lækka plasmabættu raltegravírs. Ekki er mælt með gjöf raltegravírs (400 mg tvisvar á dag og 1.200 mg einu sinni á dag) samhliða sýrubindandi lyfjum sem innihalda ál og/eða magnesíum.
sýrubindandi lyf sem innihalda ál og magnesíumhýdroxíð (raltegravír 1.200 mg í einum skammti)	<u>12 klst. eftir gjöf raltegravírs</u> raltegravír AUC ↓ 14 % raltegravír C _{24 hr} ↓ 58% raltegravír C _{max} ↓ 14 % (klóbinding málmjóna)	
sýrubindandi lyf sem innihalda kalsíumkarbónat (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↓ 55 % raltegravír C _{12 hr} ↓ 32 % raltegravír C _{max} ↓ 52 % (klóbinding málmkatjóna)	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt (400 mg tvisvar á dag).

Lyf flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (orsök, ef þekkt)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
sýrubindandi lyf sem innihalda kalsíumkarbónat (raltegravír 1.200 mg í einum skammti)	raltegravír AUC ↓ 72% raltegravír C _{12 klst.} ↓ 48% raltegravír C _{max} ↓ 74 <u>12 klst. eftir gjöf raltegravírs</u> raltegravír AUC ↓ 10 % raltegravír C _{24 hr} ↓ 57% raltegravír C _{max} ↓ 2 % (klóbinding málmjóna)	Gjöf raltegravírs samhliða (1.200 mg einu sinni á dag) er ekki ráðlögð.
AÐRAR MÁLMKATJÓNIR		
Járnsölt	Gert ráð fyrir: raltegravír AUC ↓ (klóbinding málmkatjóna)	Gert er ráð fyrir að gjöf samhliða járnsöltum dragi úr plasmagildi raltegravírs; taka járnsalta a.m.k. tveimur klst. fyrir/eftir gjöf raltegravírs getur takmarkað þessi áhrif.
H2 BLOKKAR OG PRÓTÓNPUMPUHEMLAR		
omeprazól (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↑ 37% raltegravír C _{12 klst} ↑ 24% raltegravír C _{max} ↑ 51% (aukinn leysanleiki)	Skammtaaðlögun raltegravírs óþörf (400 mg tvisvar á dag og 1.200 mg einu sinni á dag).
famótídín (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↑ 44% raltegravír C _{12 klst} ↑ 6% raltegravír C _{max} ↑ 60% (aukinn leysanleiki)	
lyf sem hafa áhrif á sýrustig í maga: Prótónpumpuhemlar (t.d. omeprazól), H2 blokkar (t.d. famótídín, ranitídín, cimetedín) (raltegravír 1.200 mg)	Greining á lyfjahvörfum sýndi að áhrif lyfja sem breyta sýrustigi í maga á lyfjahvörf raltegravírs væru lítilsháttar (8,8% minnkað aðgengi) og voru hvorki tölfraðilega né klínískt marktæk. (aukinn leysanleiki)	
HORMÓNAGETNAÐARVARNARLYF		
Ethinýl Estradíól Norelgestromin (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	Ethinýl Estradíól AUC ↓ 2% Ethinýl Estradíól C _{max} ↑ 6% Norelgestromin AUC ↑ 14% Norelgestromin C _{max} ↑ 29%	Ekki þörf á aðlögun raltegravír skammts (400 mg tvisvar á dag og 1.200 mg einu sinni á dag) eða skammts getnaðarvarnarlyfja með hormónum (sem byggja á estrógeni og/eða prógesteróni)
VERKJALYF AF ÓPÍUMFLOKKI		
metadon (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Ekki þörf á aðlögun raltegravír skammts (400 mg tvisvar á dag og 1.200 mg einu sinni á dag) eða metadon skammts.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun raltegravírs 1.200 mg einu sinni á dag á meðgöngu.

Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun raltegravír 400 mg tvisvar á dag á fyrsta þriðjungi meðgöngu (yfir 1.000 þunganir í framskyggnu eftirliti) sem benda ekki til eiturvekana sem valdi vansköpunum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun raltegravír 400 mg tvisvar á dag á öðrum og/eða síðasta þriðjungi meðgöngu (300-1.000 þunganir í framskyggnu eftirliti) sem benda ekki til aukinnar hættu á eiturvekunum á föstur/nýbura.

Notkun raltegravírs 1.200 mg er ekki ráðlögð á meðgöngu.

Skráning andretróveirumeðferðar á meðgöngu

Settur hefur verið á fót gagnagrunnur fyrir skráningu upplýsinga um andretróveirumeðferð á meðgöngu til þess að fylgjast með sjúklingum, sem hafa óviljandi fengið raltegravír á meðgöngu, með tilliti til afdrifa móður og fösturs. Læknar eru hvattir til að skrá sjúklinga í þennan gagnagrunn.

Þegar ákvörðun er tekin um að nota andretróveirulyf til meðferðar við HIV-sýkingu hjá þunguðum konum og um leið að minnka hættu á HIV-smiti til nýburans skal það vera almenn regla að taka tillit til upplýsinga úr dýrarannsóknnum og til klínískrar reynslu hjá þunguðum konum við mat á öryggi föstursins.

Brjóstagjöf

Raltegravír/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk í þeim mæli að gera má ráð fyrir áhrifum á börn sem eru á brjósti. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að raltegravír/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi komu fram í rannsóknnum hjá karlkyns og kvenkyns rottum við skammta allt að 600 mg/kg/sólarhring, sem leiddi til 3-falt meiri útsetningar en við ráðlagða skammta hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Greint hefur verið frá sundli hjá sumum sjúklingum meðan á meðferð stóð, þar sem raltegravír var hluti af meðferðinni. Sundl getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í slembiröðuðum klínískum rannsóknum var raltegravír 400 mg gefið tvisvar sinnum á dag í samsetningu með fastri eða bestu bakgrunnsmeðferðaráætlun handa fullorðnum sem ekki höfðu fengið meðferð áður (N=547) og fullorðnum sem voru meðferðarreindir (N=462) í allt að 96 vikur. Auk þess fékk 531 fullorðinn sem ekki hafði fengið meðferð áður raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag ásamt emtricitabíni og tenófóvír dísoproxíl fúmarati í allt að 96 vikur. Sjá kafla 5.1.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá meðan á meðferðinni stóð voru höfuðverkur, ógleði og kviðverkur. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem greint var frá voru

ónæmisendurvirkjunarheilkenni (immune reconstitution syndrome) og útbrot. Hlutfall þeirra sem í klínískum rannsóknum hættu á raltegravíri vegna aukaverkana var 5% eða lægra.

Í sjaldgæfum tilvikum var greint frá rákðöðvalýsu sem alvarlegri aukaverkun við notkun raltegravír 400 mg tvisvar á dag eftir markaðssetningu.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem rannsóknarlæknar töldu tengjast raltegravíri (einu sér eða samhliða annarri andretróveirumeðferð) sem og aukaverkanir sem komu fram eftir markaðssetningu, eru taldar upp hér fyrir neðan, flokkaðar eftir líffærum. Tíðnin er flokkuð þannig: algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir Raltegravír (eitt sér eða samhliða annarri andretróveirumeðferð)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sjaldgæfar	kynfæraherpes, hárslíðursbólga, maga- og garnabólga, áblásturssótt, sýkingar af völdum herpesveiru, ristill, influensa, graftarkýli í eitlum, frauðvörtur (molluscum contagiosum), nefkoksbólga, sýkingar í efri hluta öndunarvegjar totuvarta á húð (skin papilloma)
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Sjaldgæfar	
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	blóðleysi, járnskortsblóðleysi, verkir í eitlum, eitlastækkanir, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	ónæmisendurvirkjunarheilkenni (immune reconstitution syndrome), lyfjaofnæmi, ofnæmi
Efnaskipti og næring	Algengar	minnkuð matarlyst
	Sjaldgæfar	kröm (cachexia), sykursýki, blóðfituröskun, hækkun kólesteróls í blóði, blóðsykurshækkun, blóðfituhækkun, óeðlilega mikil matarlyst, aukin matarlyst, ofþorsti, truflun á fitumyndun
Geðræn vandamál	Algengar	óeðlilegir draumar, svefnleysi, martraðir, óeðlileg hegðun, þunglyndi
	Sjaldgæfar	geðraskanir, sjálfsvígstilraunir, kvíði, ruglástand, geðdeyfð, alvarlegt þunglyndi, svefntruflanir (middle insomnia), breyting á skapi, felmturskast, svefntruflanir, sjálfsvígshugsanir, sjálfsvígshægðun (sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um geðsjúkdóma)
Taugakerfi	Algengar	sundl, höfuðverkur, skynhreyfiofþvirkni
	Sjaldgæfar	minnisleysi, miðtaugarþvingun í úlnliðsgöngum (carpal tunnel syndrome), vitsmunaleg skerðing, athyglisröskun, stöðubundið sundl, bragðtruflun, svefnsækni, minna skynnæmi, svefnhöfði, minnisskerðing, mígreni, útlægur taugakvilli, náladofi, svefnþrungi, spennuhöfuðverkur, skjálfti, lítil gæði svefns
Augu	Sjaldgæfar	sjónskerðing
Eyru og vöndarhús	Algengar	svimi
	Sjaldgæfar	eyrnasuð

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir Raltegravír (eitt sér eða samhliða annarri andretróveirumeðferð)
Hjarta	Sjaldgæfar	hjartsláttarónot, gúlshægsláttur (sinus bradycardia) aukaslög frá sleglum
Æðar	Sjaldgæfar	hitasteypur, háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar	raddtruflun, blóðnasir, nefstífla
Meltingarfæri	Algengar	uppbemba, kviðverkir, niðurgangur, vindgangur, ógleði, uppköst, meltingartruflun
	Sjaldgæfar	magabólga, óþægindi í kvið, verkir í efri hluta kviðar, eymsli í kvið, óþægindi í endaparmi og endaparmsopi, hægðatregða, munnþurrkur, óþægindi undir bringspölum, skeifugarnarbólga með fleiðrum, ropi, vélindabakflæðissjúkdómur, tannholdsbólga, tungubólga, sársauki við kyngingu, bráð brisbólga, sár í meltingarvegi (peptic ulcer), blæðing frá endaparmi
Lifur og gall	Sjaldgæfar	lifrabólga, fituhrörnun í lifur, lifrabólga vegna áfengisneyslu, lifrabilun
Húð og undirhúð	Algengar	útbrot
	Sjaldgæfar	þrymlabólur, skallí, húðbólga sem líkist þrymlabólum, þurr húð, roði, rýrnun í andliti, óhófleg svitamyndun, fiturýrnun, áunninn fitukyrkingur, fitusöfnun, nætursviti, kláðahnúðar (prurigo), kláði, útbreiddur kláði, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, kláðaútbrot, húðskemmdir, ofsakláði, húðþurrkur, Stevens Johnson heilkenni, lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og almenn einkenni (DRESS)
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar	liðverkir, liðbólga, bakverkir, verkir í síðu, verkir í stoðkerfi og stoðvef, vöðvaþrautir, verkur í hálsi, beingisnun, verkur í útlím, sínarbólga, rákvöðvalýsa
Nýru og þvaggfæri	Sjaldgæfar	nýrnabilun, nýrnabólga, nýrnasteinar, næturþvagliát, belgmein í nýra (renal cyst), skerðing á nýrnastarfsemi, píplu- og millivefsnýrnabólga (tubulointerstitial nephritis)
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	ristruflanir, brjóstastækkun hjá karlmönnum (<i>gynaecomastia</i>), einkenni tíðahvarfa
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	þróttleysi, þreyta, sótthiti
	Sjaldgæfar	óþægindi fyrir brjósti, hrollur, bjúgur í andliti, aukning á fituvef, taugaóstyrkur, lasleiki, fyrirferð undir neðri kjálka, útlægur bjúgur, verkir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir Raltegravír (eitt sér eða samhliða annarri andretroveirumeðferð)
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	hækkun alanínaminótransferasa, afbrigðilegar eítílfrumur, hækkun aspartataminótransferasa, hækkun þriglýseríða í blóði, hækkun lípasa, hækkun blóðþéttni amýlase frá brisi
	Sjaldgæfar	minnkun heildarfjölda dauðfyrninga í blóði, hækkun alkalísku fosfatasa, lækkun albúmíns í blóði, hækkun amýlase í blóði, hækkun bilirúbíns í blóði, hækkun kólesteróls í blóði, hækkun kreatíníns í blóði, blóðsykurshækkun, hækkun þvagefnis í blóði, hækkun kreatínínfosfókínasa, hækkun fastandi blóðsykurs, sykur í þvagi, hækkun háþéttnitupróteins, hækkun á INR (international normalised ratio), hækkun lágbéttnitupróteins, fækkun blóðflagna, rauð blóðkorn í þvagi, aukið mittisummál, þyngdaraukning, fækkun hvítra blóðkorna
Áverkar og eitranir	Sjaldgæfar	ofskömmtnun fyrir slysni

Lýsing á völdum aukaverkunum

Í rannsóknum á raltegravír 400 mg tvisvar á dag var greint frá krabbameinum hjá sjúklingum sem fengu raltegravír ásamt öðrum andretroveirulyfjum, bæði hjá meðferðarreindum sjúklingum og þeim sem ekki höfðu fengið meðferð áður. Krabbameinstegundir og tíðni ákveðinna krabbameina voru eins og við var búist hjá afar ónæmisbælu þýði. Í þessum rannsóknum var hættan á að fá krabbamein sambærileg í hópnum sem fengu raltegravír og í hópnum sem fengu samanburðarlyf.

Annars til fjórða stigs frávík í niðurstöðum blóðrannsókna á kreatínínasa komu fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með raltegravír. Greint hefur verið frá vöðvakvilla og rákvöðvalýsu. Gæta skal varúðar við notkun hjá sjúklingum sem hafa einhvern tíma fengið vöðvakvilla eða rákvöðvalýsu eða ef einhverjir þættir eru fyrir hendi sem auka líkur á þessum sjúkdómum, þ.m.t. notkun annarra lyfja sem hafa verið tengd þessum sjúkdómum (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá beindrepstilvikum, sérstaklega hjá sjúklingum með almennt þekkta áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm, eða hafa lengi verið á samsettri meðferð með andretroveirulyfjum. Tíðni þessa er óþekkt (sjá kafla 4.4).

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretroveirumeðferðar getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsnæmis lifrabólga), þó er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Fyrir hverja af eftirfarandi klínískum aukaverkunum var a.m.k. eitt alvarlegt tilvik: kynfæraáblástur, blóðleysi, ónæmisendurvirkjunarheilkenni, þunglyndi, geðraskanir, sjálfsvígstilraunir, magabólga, lifrabólga, nýrnabilun, óviljandi of stór skammtur.

Í klínískum rannsóknum á meðferðarreindum sjúklingum voru útbrot, óháð orsök, algengari hjá sjúklingum sem fengu meðferð sem innihélt raltegravír og darúnavír, samanborið við sjúklinga sem fengu raltegravír án darúnavírs eða darúnavír án raltegravírs. Tíðni útbrot sem rannsakandi taldi meðferðartengd var svipuð í hópnum. Tíðni útbrot að teknu tilliti til útsetningar (af öllum orsökum) var 10,9 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu meðferð sem innihélt raltegravír og darúnavír, 4,2 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu raltegravír án darúnavírs og 3,8 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu darúnavír án raltegravírs, en tíðni lyfjatengdra

útbrot var 2,4 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu meðferð sem innihélt raltegravír og darúnavír, 1,1 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu raltegravír án darúnavírs, og 2,3 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu darúnavír án raltegravírs. Útbrot sem sáust í klínískum rannsóknum voru væg til miðlungs mikil og leiddu ekki til þess að hætta þyrfti meðferð (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem einnig eru með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veirusýkingu.

Í klínískum rannsóknum voru 79 sjúklingar sem einnig voru með lifrabólgu B sýkingu, 84 einnig með lifrabólgu C sýkingu og 8 sjúklingar sem voru með bæði lifrabólgu B og C sýkingu sem voru meðhöndlaðir með raltegravíri í samsetningu með öðrum lyfjum við HIV-1. Almennt var öryggi raltegravírs hjá sjúklingum sem voru einnig með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C svipað og hjá þeim sem voru ekki með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C, þó tíðni óeðlilegra gilda AST og ALT hafi verið dálítið hærri í undirhópi þeirra sem voru einnig með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veirusýkingu.

Annars stigs frávik eða frávik á hærri stigi í niðurstöðum blóðrannsókna, sem sýndu versnun miðað við upphafsgildi AST, ALT eða heildarbilirúbíns, komu fram í viku 96 hjá 29% (AST), 34% (ALT) og 13% (heildarbilirúbín) meðferðarreindra sjúklinga sem voru með lifrabólgu og voru meðhöndlaðir með raltegravír, samanborið við 11%, 10% og 9%, talið upp í sömu röð, hjá öllum öðrum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með raltegravír. Annars stigs frávik eða frávik á hærri stigi í niðurstöðum blóðrannsókna sem sýndu versnun miðað við upphafsgildi AST, ALT eða heildarbilirúbíns komu fram í viku 240 hjá 22% (AST), 44% (ALT) og 17% (heildarbilirúbín) sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð áður, sem voru með lifrabólgu og voru meðhöndlaðir með raltegravír, samanborið við 13%, 13% og 5%, talið upp í sömu röð, hjá öllum öðrum sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með raltegravír.

Börn

ISENTRESS 600 mg töflur hafa ekki verið rannsakaðar hjá börnum (sjá kafla 4.2).

Börn og unglingar 2 til 18 ára

Raltegravír tvisvar á dag var rannsakað hjá 126 HIV-1 sýktum börnum og unglingum á aldrinum 2 til 18 ára, sem höfðu fengið andretróveirumeðferð áður, í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum í IMAACT P1066 (sjá kafla 5.1 og 5.2). Af þessum 126 sjúklingum fengu 96 ráðlagðan skammt af raltegravíri tvisvar á dag.

Hjá þessum 96 börnum og unglingum var tíðni, tegund og alvarleiki lyfjatengdra aukaverkana til loka 48. viku sambærilegt við það sem sást hjá fullorðnum.

Einn sjúklingur fékk 3. stigs lyfjatengdar klínískar aukaverkanir, skynhreyfiofþvirkni, óeðlileg hegðun og svefnleysi; einn sjúklingur fékk 2. stigs alvarleg lyfjatengd ofnæmisútbrot.

Hjá einum sjúklingi komu fram 4. stigs lyfjatengd frávik á niðurstöðum rannsókna á AST og 3. stigs frávik á ALT, sem voru álitin alvarleg.

Ungbörn og smábörn frá 4 vikna upp að 2 ára

Raltegravír tvisvar á dag var líka rannsakað hjá 26 HIV-1 sýktum ungbörnum og smábörnum frá 4 vikna upp að 2 ára í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum í IMAACT P1066 (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Hjá þessum 26 ungbörnum og smábörnum var tíðni, tegund og alvarleiki lyfjatengdra aukaverkana til loka 48. viku sambærilegt og það sem sást hjá fullorðnum.

Einn sjúklingur fékk 3. stigs alvarleg lyfjatengd ofnæmisútbrot sem leiddu til þess að meðferð var hætt.

Nýburar útsettir fyrir HIV-1

Í IMPAACT P1110 (sjá kafla 5.2) voru ungbörn gjaldgeng eftir a.m.k. 37 vikna meðgöngu og sem voru a.m.k. 2 kg. Sextán (16) nýburar fengu 2 skammta af Isentress fyrstu 2 vikurnar eftir fæðingu og 26 nýburar fengu dagsskammt í 6 vikur. Öllum var fylgt eftir í 24 vikur. Engar lyfjatengdar klínískar aukaverkanir komu fram en þrjár lyfjatengdar aukaverkanir sem komu fram í rannsóknaniðurstöðum (eitt 4. stigs tilvik skammvinnrar daufkyrningafæðar hjá einstaklingi á meðferð sem innihélt zidovudín til að fyrirbyggja smit frá móður til barns og tvö tilvik hækkaðs bilirúbíns (eitt 1. stigs og eitt 2. stigs) sem voru ekki talin alvarleg og kröfðust ekki sérstakrar meðferðar).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar sértækar upplýsingar liggja fyrir um meðferð við ofskömmtnun raltegravírs.

Í tilfelli ofskömmtnunar er rétt að beita hefðbundnum stuðningsúræðum við ofskömmtnun, t.d. fjarlægja lyfjaleifar sem ekki hafa frásogast úr meltingarveginum, hafa klínískt eftirlit með sjúklingnum (þ.m.t. taka hjartalínurits) og hefja stuðningsmeðferð ef nauðsyn krefur. Taka skal tillit til þess að raltegravír er á formi kalíumsalts í klínískri notkun. Ekki er vitað að hve miklu leyti er hægt að fjarlægja raltegravír með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til altækrar notkunar, integrasahemlar, ATC flokkur: J05AJ01.

Verkunarháttur

Raltegravír er hemill á flutning við samþættingu strengja (integrase strand transfer inhibitor) sem virkar gegn HIV-veirunni (HIV-1). Raltegravír hamlar hvatavirkni integrasaensímsins, sem er HIV-kóðað ensím og nauðsynlegt til fjölföldunar veirunnar. Hömlun integrasaensíms kemur í veg fyrir umritun eða flutning HIV-erfðamengis yfir í erfðamengi hýsilfrumu. Þegar samþætting HIV-erfðamengja tekst ekki geta þau ekki stjórnað myndun nýrra sýkjandi veiruhluta, þannig að hömlun á samþættingu kemur í veg fyrir útbreiðslu veirusýkingarinnar.

Veiruhamlandi virkni *in vitro*

Raltegravírbéttinn 31 ± 20 nM leiddi til 95% hömlunar (IC_{95}) á HIV-1 afritun (miðað við ómeðhöndlaðar veirusýktar frumur í ræktun) í ræktuðum T-eitilfrumum úr mönnum, sem sýktar höfðu verið með HIV-1 veiruafrigði H9IIIB sem hafði verið aðlagð að frumulínunni (cell-line adapted). Jafnframt reyndist raltegravír hamla veiruafrifun í frumuræktun einkjarna, mítógen-virkjaðra hnattkjarnafrumna úr mannablóði, sem sýktar voru með ýmsum, aðallega klínískt einangruðum HIV-1 veirum, þ.m.t. einangruðum veirum frá 5 undirtegundum sem ekki voru af B-tegund og stofnum sem voru ónæmir fyrir bakritahemlum og próteasahemlum. Í einnar lotu sýkingarmælingu (single-cycle infection assay) hamlaði raltegravír sýkingu af völdum 23 einangraðra HIV stofna þar á meðal 5 undirtegunda sem ekki voru af B-tegund og 5 CRF (circulating recombinant forms) með IC_{50} -gildi frá 5 til 12 nM.

Ónæmi

Flestar veirur sem einangraðar voru frá sjúklingum sem raltegravír verkaði ekki á með ónæmi fyrir raltegravíri á háu stigi, vegna tveggja eða fleiri integrasastökkbreytinga. Flestar þeirra höfðu mynstur stökkbreytingar á aínósýru 155 (N155 breyttist í H), aínósýru 148 (Q148 breyttist í H, K eða R) eða aínósýru 143 (Y143 breyttist í H, C eða R), ásamt einni eða fleiri integrasastökkbreytingum til viðbótar (t.d., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mynstur stökkbreytinga minnkar næmi veira fyrir raltegravíri og viðbót annarra stökkbreytinga leiðir til enn minna næmis fyrir raltegravíri. Þættir, sem drógu úr líkum á ónæmismyndun, voru minna veirumagn við upphaf meðferðar og gjöf annarra virkra andretrovírylfja. Stökkbreytingar sem valda ónæmi fyrir raltegravíri valda almennt einnig ónæmi fyrir elvitegravíri sem er hemill á flutning við samþættingu strengja. Stökkbreytingar á aínósýru 143 valda meira ónæmi fyrir raltegravíri en elvitegravíri og E92Q stökkbreytingin veldur meira ónæmi fyrir elvitegravíri en raltegravíri. Veirur með stökkbreytingu á aínósýru 148 ásamt einni eða fleiri öðrum stökkbreytingum sem valda ónæmi fyrir raltegravíri geta einnig verið klínískt marktækt ónæmar fyrir dolutegravíri.

Klínísk reynsla

Vísbendingin um verkun raltegravírs var byggð á greiningum á niðurstöðum eftir 96 vikur úr tveimur slembiröðuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknum með lyfleysu (BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2, rannsóknaráætlanir 018 og 019) hjá HIV-1 sýktum fullorðnum sjúklingum sem höfðu fengið andretrovírumedferð áður og greiningu upplýsinga, eftir 240 vikur, úr slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með virku efni (STARTMRK, rannsóknaráætlun 021) hjá HIV-1 sýktum fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið andretrovírumedferð áður og greiningu á 96 vikna upplýsingum úr slembiröðuðum tvíblindum rannsóknum með virkum samanburði (ONCEMRK rannsóknaráætlun 292) hjá HIV-1 sýktum fullorðnum sjúklingum sem höfðu ekki fengið andretrovírumedferð áður.

Verkun

Meðferðarreyndir fullorðnir sjúklingar (400 mg tvisvar á dag)

Í BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2 (fjölsætra, slembiraðaðar, tvíblindar, lyfleysustýrðar rannsóknir) var lagt mat á öryggi og verkun andretrovíruverkunar raltegravírs 400 mg tvisvar á dag miðað við lyfleysu í samhliða meðferð með bestu grunnmeðferð hjá HIV-sýktum sjúklingum 16 ára og eldri sem höfðu staðfest lyfjaónæmi fyrir að minnsta kosti einu lyfi í hverjum lyfjaflokki þriggja andretrovírylfjaflokka: nukleósíð hliðstæðu bakritahemla, bakritahemla sem ekki eru nukleósíð og próteasahemla (NRTI, NNRTI, PI). Fyrir slembiröðun var besta grunnmeðferð valin af rannsóknaraðilanum og byggðist hún á fyrri meðferðarsögu sjúklingsins, sem og mælingum á arfgerðar- og svipgerðarveiruónæmi við upphaf meðferðar.

Lýðfræðilegar upplýsingar (kyn, aldur og kynstofn) sjúklinga og grunnlínueiginleikar voru sambærilegir milli hópsins, sem fékk raltegravír 400 mg tvisvar á dag, og lyfleysuhópsins. Miðgildi fjölda andretrovírylfja, sem sjúklingar höfðu notað áður, var 12 lyf og miðgildi meðferðartíma var 10 ár. Miðgildi fjölda andretrovírylfja sem voru notuð í bestu grunnmeðferð var 4 lyf.

Niðurstöður greininga í 48. og 96. viku

Endanlegar niðurstöður (48. og 96. viku) varðandi sjúklinga á ráðlögðum skammti af raltegravír (400 mg tvisvar á dag) úr BENCHMRK 1- og BENCHMRK 2-rannsóknunum báðum til samans eru sýndar í töflu 2.

Tafla 2

Niðurstöður varðandi verkun í viku 48. og viku 96

BENCHMRK 1 og 2 sameinaðar	Vika 48		Vika 96	
	Raltegravír 400 mg tvisvar á dag + besta grunn- meðferð (N = 462)	Lyfleysa + besta grunn- meðferð (N = 237)	Raltegravír 400 mg tvisvar á dag + besta grunn- meðferð (N = 462)	Lyfleysa + besta grunn- meðferð (N = 237)
Hlutfall HIV-RNA < 400 eintök/ml (95% CI)				
Allir sjúklingar [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100.000 eintök/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 eintök/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 og ≤ 200 frumur/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 frumur/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
GSS §				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 og hærri	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Prósent HIV-RNA < 50 eintök/ml (95% CI)				
Allir sjúklingar [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100.000 eintök/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 eintök/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 og	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 frumur/mm ³				
> 200 frumur/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
GSS §				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 og hærri	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Meðal CD4 breyting (95% CI), frumur/mm³				
Allir sjúklingar [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100.000 eintök/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 eintök/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 og ≤ 200 frumur/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 frumur/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
GSS §				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 og hærri	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Það taldist meðferðarrestur ef sjúklingur lauk ekki þátttöku í rannsókninni: Sjúklingar, sem hættu meðferð of snemma, eru skilgreindir með meðferðarrest eftir það. Fjöldi (%) sjúklinga sem svöruðu meðferð og 95% öryggismörk.

[‡] Við greiningu eftir forspárþáttum var veirufraðilegur restur yfirfærður (carried forward) fyrir hundraðshluta < 400 og 50 eintök/ml. Upphafsgildi var yfirfært (baseline-carry-forward) við útreikning á meðalbreytingu CD4, þegar um veirufraðilegan rest var að ræða.

§ Arfgerðarnæmnistig (Genotypic Sensitivity Score (GSS)) var skilgreint sem heildarfjöldi andretrovíruslyfja til inntöku notuð í bestu grunnmeðferð, þar sem veitur einangraðar frá sjúklingi sýndu arfgerðarnæmi byggt á arfgerðarónæmisprófi. Notkun enfúvirtíðs í bestu grunnmeðferð hjá enfúvirtíð-óreyndum sjúklingum var talið sem eitt virkt lyf í bestu grunnmeðferð. Á sama hátt var darúnavír notkun í bestu grunnmeðferð hjá darúnavír-óreyndum sjúklingum talið sem eitt virkt lyf í bestu grunnmeðferð.

Raltegravír náði fram veirufraðilegri svörun (notuð var nálgunin meðferð hætt of snemma = meðferðarrestur) á HIV-RNA < 50 eintök/ml hjá 61,7% sjúklinga í 16. viku, hjá 62,1% sjúklinga í 48. viku og hjá 57,0% sjúklinga í 96. viku. Hjá sumum sjúklingum jókst veirumagn á ný (viral rebound) á milli 16. og 96. viku. Þættir tengdir við meðferðarrest voru meðal annars há upphafsgildi veirumagns og besta grunnmeðferð sem ekki innihélt að minnsta kosti eitt öflugt virkt lyf.

Skipt yfir í raltegravír (400 mg tvisvar á dag)

SWITCHMRK 1 og 2 rannsóknirnar (rannsóknaráætlanir 032 og 033) mátu HIV-1 sýkta sjúklinga sem fengu hamlandi (skimun HIV RNA < 50 eintök/ml; stöðug meðferðaráætlun > 3 mánuðir) meðferð með lopinavíri 200 mg (+) ritonavíri 50 mg, 2 töflur tvisvar á dag, ásamt að minnsta kosti 2 bakritahemlum. Þeim var slembiraðað 1:1 til að halda áfram á lopinavíri (+) ritonavíri, 2 töflur tvisvar á dag, (n=174 og n=178, talið í sömu röð) eða lopinavíri (+) ritonavíri var skipt út fyrir raltegravír 400 mg tvisvar á dag (n=174 og n=176, talið í sömu röð). Sjúklingar sem höfðu sögu um veirufraðilegan meðferðarrest voru ekki útilokaðir frá þátttöku og fjöldi fyrri andretróveirumeðferða var ekki takmarkaður.

Þessar rannsóknir voru stöðvaðar eftir greiningu á aðalendapunkti verkunar í 24. viku vegna þess að þær sýndu ekki fram á jafngildi (non-inferiority) raltegravírs samanborið við lopinavír (+) ritonavír. Í 24. viku í báðum rannsóknum hélst hömlun á HIV RNA minna en 50 eintök/ml hjá 84,4% í raltegravír hópnum samanborið við 90,6% í lopinavír (+) ritonavír hópnum, (þeir sem ekki luku rannsókn = meðferðarrestur). Sjá kafla 4.4 ef þörf er á að gefa raltegravír ásamt tveimur öðrum virkum efnum.

Fullorðnir sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður (400 mg tvisvar á dag)

Í STARTMRK (fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með virku efni) var lagt mat á öryggi og andretróveiruvirkni raltegravírs 400 mg tvisvar á dag miðað við 600 mg efavírenz fyrir svefn, ásamt emtrícítabíni (+) tenófóvír dísoproxíl fúmarati hjá HIV-sýktum sjúklingum, sem ekki höfðu fengið meðferð áður, með HIV RNA > 5.000 eintök/ml. Slembiröðun var lagskipt eftir HIV RNA-gildi (≤50.000 eintök/ml og > 50.000 eintök /ml) við skimun og eftir lifrabólgu B eða C mótefnastöðu (jákvætt eða neikvætt).

Lýðfræðilegar upplýsingar (kyn, aldur og kynstofn) sjúklinga og eiginleikar við upphaf meðferðar voru sambærilegir milli hópsins sem fékk raltegravír 400 mg tvisvar á dag og hópsins sem fékk 600 mg efavírenz fyrir svefn.

Niðurstöður greininga í 48. og 240. viku

Með tilliti til aðalendapunkts verkunar, þá var hlutfall sjúklinga, sem náðu HIV RNA < 50 eintök/ml í 48. viku 241/280 (86,1%) í hópnum sem fékk raltegravír og 230/281 (81,9%) í hópnum sem fékk efavírenz. Meðferðarmunur (raltegravír – efavírenz) var 4,2% með 95% vikmörk (-1,9, 10,3) sem sýnir fram á að raltegravír er jafngilt efavírenz (p-gildi fyrir jafngildi (non-inferiority) < 0,001). Í 240. viku var meðferðarmunurinn (raltegravír – efavírenz) 9,5% með 95% vikmörk (1,7, 17,3). Niðurstöður greininga í 48. og 240. viku hjá sjúklingum á ráðlögðum skammti raltegravírs 400 mg tvisvar á dag frá STARTMRK eru sýndar í töflu 3.

Tafla 3
Niðurstöður varðandi verkun í viku 48 og viku 240

STARTMRK rannsókn Kennistærð	Vika 48		Vika 240	
	Raltegravír 400 mg tvisvar á dag (N = 281)	Efavírenz 600 mg fyrir svefn (N = 282)	Raltegravír 400 mg tvisvar á dag (N = 281)	Efavírenz 600 mg fyrir svefn (N = 282)
Hlutfall HIV-RNA < 50 eintök/ml (95% CI)				
Allir sjúklingar [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100,000 eintök/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100,000 eintök/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 og	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 frumur/mm ³				
> 200 frumur/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Veiruundirtegund Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Ekki-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Meðalbreyting á CD4 (95% CI), frumur/mm³				
Allir sjúklingar [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100,000 eintök/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100,000 eintök/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 og ≤ 200 frumur/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 frumur/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Veiruundirtegund Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Ekki-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Það taldist meðferðarrestur ef sjúklingur lauk ekki þátttöku í rannsókninni: Sjúklingar sem hættu meðferð of snemma eru skilgreindir með meðferðarrest eftir það. Fjöldi (%) sjúklinga með meðferðarsvörum og 95% öryggismörk

[‡] Við greiningu eftir forspárþáttum, var veirufræðilegur restur yfirfærður (carried forward) fyrir hundradshluta < 50 og 400 eintök/ml. Upphafsgildi var yfirfært (baseline-carry-forward) við útreikning á meðalbreytingu CD4, þegar um veirufræðilegan rest var að ræða. Athugasemdir: Greiningarnar eru byggðar á öllum tiltækum gögnum.

Raltegravír og efavírenz voru gefin með emtrícítabín (+) tenófóvír dísoproxíl fúmarat.

Sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð áður (1.200 mg [2 x 600 mg] einu sinni á dag)
Í ONCEMRK (fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind rannsókn með virkum samanburði; rannsóknaráætlun 292) var öryggi og andretróveiruvirkni raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag + emtrícítabín (+) tenófóvír dísoproxíl fúmarat metið miðað við raltegravír 400 mg tvisvar á dag í samsettri meðferð með emtrícítabíni (+) tenófóvír dísoproxíl fúmarati hjá HIV-sýktum sjúklingum með sem hafa ekki fengið meðferð áður með HIV RNA > 1.000 eintök/ml. Slembiröðunin var lagskipt með því að skima HIV RNA gildi (≤ 100.000 eintök/ml; og > 100.000 eintök/ml) og eftir stöðu lifrabólgu B eða C (jákvæð eða neikvæð).

Lýðfræðilegr upplýsingar sjúklinga (kyn, aldur og kynþáttur) og einkenni við upphaf voru sambærileg hjá hópnum sem fékk raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag og hópnum sem fékk raltegravír 400 mg tvisvar á dag.

Niðurstöður úr 48 og 96 vikna greiningu

Með tilliti til aðalendapunkts verkunar var hlutfall sjúklinga sem náðu HIV RNA < 40 eintök/ml í 48. viku 472/531 (88,9%) í hópnum sem fékk raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag og 235/266 (88,3%) í hópnum sem fékk raltegravír 400 mg tvisvar á dag. Meðferðarmunur (raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag-raltegravír 400 mg tvisvar á dag) var 0,5% með 95% CI sem er (-4,2; 5,2) sem sýnir fram á að raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag er jafngilt raltegravír 400 mg tvisvar á dag.

Í viku 96 var hlutfall sjúklinga sem náðu HIV RNA < 40 eintök/ml 433/531 (81,5%) í hópnum sem fékk raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag og 213/266 (80,1 %) í hópnum sem fékk raltegravír 400 mg tvisvar sinnum á dag. Meðferðarmismunurinn (raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag-raltegravír 400 mg tvisvar sinnum á dag) var 1,5 % sem tengdist 95 % CI sem nam (-4,4; 7,3). Niðurstöður úr ONCEMRK eftir 48 og 96 vikur eru sýndar í töflu 4.

Tafla 4

Niðurstöður verkunar eftir 48 og 96 vikur

ONCEMRK rannsóknin	48 vikur		96 vikur	
Kennistærð	Raltegravír 600 mg (1.200 mg einu sinni á dag) (N = 531)	Raltegravír 400 mg tvisvar á dag (N = 266)	Raltegravír 600 mg (1.200 mg einu sinni á dag) (N = 531)	Raltegravír 400 mg tvisvar á dag (N = 266)
Hlutfall HIV-RNA < 40 eintök/ml (95 % CI)				
Allir sjúklingar [†]	88,9 (85,9; 91,4)	88,3 (83,9; 91,9)	81,5 (78,0; 84,8)	80,1 (74,8; 84,7)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA	86,7 (80,0; 91,8)	83,8 (73,4; 91,3)	84,7 (77,5; 90,3)	82,9 (72,0; 90,8)
> 100.000 eintök/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)
≤ 100.000 eintök/ml				
CD4-fjöldi ≤ 200 frumur/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 frumur/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)
Veiruundirflokkur Clade B	94,6 (91,4; 96,8)	93,7 (89,0; 96,8)	90,0 (86,0; 93,2)	88,9 (83,0; 93,3)
Ekki-Clade B	93,6 (89,1; 96,6)	93,2 (84,9; 97,8)	89,5 (84,1; 93,6)	94,4 (86,2; 98,4)
Meðal CD4 breyting (95 % CI), frumur/mm³				
Allir sjúklingar [‡]	232 (215; 249)	234 (213; 255)	262 (243; 280)	262 (236; 288)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA	276 (245; 308)	256 (218; 294)	297 (263; 332)	281 (232; 329)
> 100.000 eintök/ml	214 (194; 235)	225 (199; 251)	248 (225; 270)	254 (224; 285)
≤ 100.000 eintök/ml				
CD4 fjöldi ≤ 200 frumur/mm ³	209 (176; 243)	209 (172; 245)	239 (196; 281)	242 (188; 296)
> 200 frumur/mm ³	235 (216; 255)	238 (214; 262)	265 (245; 286)	265 (237; 294)
Veiruundirflokkur Clade B	232 (209; 254)	240 (213; 266)	270 (245; 296)	267 (236; 297)
Ekki-Clade B	233 (205; 261)	226 (191; 261)	246 (219; 274)	259 (211; 307)

[†] Það taldist meðferðarrestur ef sjúklingur lauk ekki þátttöku í rannsókninni: Sjúklingar, sem hættu meðferð of snemma, eru skilgreindir með meðferðarrest eftir það. Fjöldi (%) sjúklinga sem svöruðu meðferð og 95% öryggismörk.

[‡] Við greiningu eftir forspárþáttum, var veirufraðilegur restur yfirfærður (carried forward) fyrir hundraðshluta < 40 eintök/ml. Upphafsgildi var yfirfært (baseline-carry-forward) við útreikning á meðalbreytingu CD4, þegar um veirufraðilegan rest var að ræða.

Raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag og raltegravír 400 mg tvisvar á dag var gefið ásamt emtrícítabín (+) tenófóvír dísoxííl fúmarati.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Eins og kom fram hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu einn raltegravírskammt til inntöku á fastandi maga, reyndist raltegravír frásogast hratt með $t_{\max}$ u.þ.b. 3 klst. eftir inntöku. Raltegravír AUC og $C_{\max}$ aukast skammtaháð á skammtabilinu 100 mg til 1.600 mg. Raltegravír $C_{12 \text{ klst.}}$ eykst skammtaháð á skammtabilinu 100 mg til 800 mg og eykst aðeins minna en í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 100 mg til 1600 mg.

Þegar lyfið er gefið tvisvar á dag næst jafnvægi (steady state) lyfjahvarfa mjög fljótt, innan u.þ.b. tveggja fyrstu daga meðferðar. Það er lítil sem engin uppsöfnun AUC og $C_{\max}$ og merki um lítills háttar uppsöfnun $C_{12 \text{ klst.}}$. Ekki hefur verið sýnt fram á heildaraðgengi (absolute bioavailability) raltegravírs.

Frásög raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag er einnig hratt þar sem miðgildi $t_{\max} \sim 1,5$ til 2 klst. við fastandi ástand og greinilegri frásögstoppur og tilhneiging til hærri $C_{\max}$ kemur fram miðað við raltegravír tvisvar á dag (1 x 400 mg tafla tvisvar á dag). Aðgengi raltegravírs 600 mg sem notað er í skammtaáætluninni 1.200 mg (2 x 600 mg) einu sinni á dag er auk þess meira (21 til 66%) en fyrir raltegravír 400 mg töflur. Eftir frásög eru lyfjahlvörf beggja styrkleikanna svipuð. Hjá sjúklingum var AUC_{0-24} við jafnvægi 53,7 klst. $\cdot \mu\text{M}$ eftir 1.200 mg raltegravír einu sinni á dag, C_{24} var 75,6 nM og miðgildi $t_{\max}$ var 1,50 klst.

Raltegravír 400 mg tvisvar á dag má gefa með eða án fæðu. Raltegravír var gefið án tillits til fæðu í lykilrannsóknnum á öryggi og verkun sem gerðar voru á HIV-sýktum sjúklingum. Gjölf endurtekinna skammta af raltegravíri á eftir miðlungs fituríkri máltíð hafði ekki klínískt mikilvæg áhrif á AUC raltegravírs, þar sem aukningin var 13% miðað við gjölf á fastandi maga. Raltegravír $C_{12 \text{ klst.}}$ var 66% hærri og $C_{\max}$ var 5% hærri eftir neyslu miðlungs fituríkrar máltíðar miðað á fastandi maga. Gjölf raltegravírs eftir fituríka máltíð jók AUC og $C_{\max}$ u.þ.b. tvöfalt og jók $C_{12 \text{ klst.}}$ 4,1-falt. Gjölf raltegravírs eftir fitusnauða máltíð minnkaði AUC um 46% og $C_{\max}$ um 52%; $C_{12 \text{ klst.}}$ var í meginatriðum óbreytt. Fæðuneysla virðist auka breytileika lyfjahvarfa miðað við gjölf á fastandi maga.

Raltegravír 600 mg töflur (2 x 600 mg einu sinni á dag) má gefa með eða án fæðu. Rannsókn á áhrif fæðu á stakan skammt sýndi að áhrif fæðu eftir 1.200 mg einu sinni á dag voru svipuð eða minni við fituríka máltíð og fitusnauða máltíð borið saman við 400 mg tvisvar á dag. Við gjölf fitusnauðrar máltíðar ásamt raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag minnkaði $AUC_{0-\text{last}}$ um 42%, $C_{\max}$ um 52% og $C_{24\text{hr}}$ um 16%. Við gjölf fituríkar máltíðar jókst $AUC_{0-\text{last}}$ um 1,9%, $C_{\max}$ lækkaði um 28% og $C_{24 \text{ klst.}}$ lækkaði um 12%.

Á heildina litið kom talsverður breytileiki fram á lyfjahlvörfum raltegravírs. $C_{12 \text{ klst.}}$ í BENCHMRK 1 og 2 var frávíksstuðullinn fyrir breytileika milli sjúklinga (inter-subject variability) = 212% og frávíksstuðullinn fyrir breytileika hjá sjúklingum (intra-subject variability) = 122%. Ástæður breytileikans gætu m.a. verið mismunur á fæðuneyslu samhliða lyfjagjöf og samhliða notkun annarra lyfja.

Dreifing

Raltegravír er bundið plasmapróteini manna u.þ.b. 83%, á þétnibilinu 2 til 10 μM . Raltegravír barst auðveldlega yfir fylgju hjá rottum, en barst ekki í heila að nokkru marki.

Í tveimur rannsóknum hjá HIV-1 sýktum sjúklingum, sem fengu 400 mg raltegravír tvisvar á sólarhring, greindist raltegravír auðveldlega í heila- og mænuvökva. Í fyrstu rannsókninni (n=18) var miðgildi þétni í heila- og mænuvökva 5,8% (á bilinu 1 til 53,5%) af plasmabétni á sama tíma. Í seinni rannsókninni (n=16) var miðgildi þétni í heila- og mænuvökva 3% (á bilinu 1 til 61%) af plasmabétni á sama tíma. Þessi miðgildi hlutfalls eru u.þ.b. 3- til 6-falt lægri en óbundið raltegravír í plasma.

Umbrot og útskilnaður

Lokahelmingunartími raltegravírs er um 9 klst. en helmingunartími í α -fasa er styttri (~1 klst.) sem skýrir mestan hluta af flatarmáli undir blóðþéttniferli (AUC). Eftir inntöku á geislamerktu raltegravíri skildist u.þ.b. 51% þess út með hægðum og 32% með þvagi. Í hægðum var einungis raltegravír til staðar, meirihluta þess má líklega rekja til vatnsrofs á raltegravír-glúkúróníði sem seytt var í gall eins og greint var hjá þeim tegundum sem rannsakaðar voru í forklínískum rannsóknum. Tveir þættir, raltegravír og raltegravír-glúkúróníð, greindust í þvagi og reyndust u.þ.b. 9% vera raltegravír og 23% raltegravír-glúkúróníð miðað við heildarskammtinn sem tekinn var inn. Mest var um raltegravír í blóðrás og voru það u.þ.b. 70% geislamerкта efnisins. Afgangsgeislavirknin í plasma stafaði frá raltegravír-glúkúróníði. Rannsóknir sem nýttu ísóformvalháða efnahemla og cDNA tjáða UDP-glúkúrónýltransferasa (UGT) sýndu að UGT1A1 er aðalensímið sem á þátt í myndun raltegravír-glúkúróníðs. Þess vegna benda niðurstöður til þess að aðalúthreinsunarferill raltegravírs hjá mönnum sé fyrir tilstilli UGT1A1 miðlaðrar glúkúróníðeringar.

UGT1A1 fjölbreytni

Í samanburði á 30 einstaklingum með *28/*28 arfgerð og 27 einstaklingum með villigerð var miðhlutfallstíðni (geometric mean ratio) (90% CI) AUC 1,41 (0,96 (*28/*28); 2,09 (villig.)) og miðhlutfallstíðni $C_{12 \text{ klst.}}$ 1,91 (1,43 (*28/*28); 2,55 (villig.)). Skammtaæðlögur er ekki talin nauðsynleg hjá einstaklingum með skerta UGT1A1 virkni vegna arfgerðafjölbreytni.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Á grundvelli samanburðarannsóknar á lyfjaformum hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum er aðgengi tuggutöflu og mixtúrukynnis, dreifu eftir inntöku meira en 400 mg töflu. Í rannsókninni kom í ljós að við gjöf tuggutöflu með fituríkri máltíð lækkaði AUC að meðaltali um 6% og $C_{\max}$ um 62% og $C_{12 \text{ klst.}}$ hækkaði um 188% samanborið við gjöf á fastandi maga. Gjöf tuggutöflu með fituríkri máltíð hefur ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf raltegravírs og tuggutöflu má gefa án tillits til fæðu. Áhrif fæðu á mixtúrukynni, dreifu voru ekki rannsökuð.

Tafla 5 sýnir lyfjahvarfabætti varðandi 400 mg töflu, tuggutöflu og mixtúrukynni, dreifu miðað við líkamspyngd.

Tafla 5:

Lyfjahvörf raltegravírs IMPAACT P1066 eftir skammtagjöf skv. kafla 4.2 (að nýburum undanskildum)

Líkamsþyngd	Lyfjaform	Skammtur	N*	Miðhlutfallsgildi (%CV) AUC _{0-12klst.} ($\mu\text{M} \cdot \text{klst.}$)	Miðhlutfallsgildi (%CV) $C_{12 \text{ klst.}}$ (nM)
$\geq 25 \text{ kg}$	Filmuhúðuð tafla	400 mg tvisvar á sólarhring	18	14,1 (121%)	233 (157%)
$\geq 25 \text{ kg}$	Tuggutafla	Skammtar miðast við þyngd, sjá skammtatöflur fyrir tuggutöflur	9	22,1 (36%)	113 (80%)
Frá 11 upp að 25 kg	Tuggutafla	Skammtar miðast við þyngd, sjá skammtatöflur fyrir tuggutöflur	13	18,6 (68%)	82 (123%)
Frá 3 upp að 20 kg	Mixtúra, dreifa	Skammtar miðast við þyngd, sjá skammtatöflu fyrir mixtúrukynni, dreifu	19	24,5 (43%)	113 (69%)
* Fjöldi sjúklinga, þar sem niðurstöður ítarlegra rannsókna á lyfjahvörfum (intensive pharmacokinetic results) við síðasta ráðlagða skammt, voru fyrirleggjandi. †Frávikshlutfall (Geometric coefficient of variation).					

Aldraðir

Engin klínískt mikilvæg áhrif m.t.t. aldurs komu fram á lyfjahvörf raltegravírs, miðað við aldursdreifingu í rannsókn með raltegravír 400 mg tvisvar á dag. Engin klínískt mikilvæg áhrif m.t.t. aldurs komu fram á lyfjahvörf raltegravírs miðað við aldursdreifingu í ONCEMRK með raltegravír 1.200 mg (2 x 600 mg) einu sinni á dag.

Kyn, kynþáttur, uppruni og líkamsþyngd

Klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf komu ekki fram með tilliti til kyns, kynþáttar, uppruna og líkamsþyngdar hjá fullorðnum fyrir raltegravír 400 mg tvisvar á dag og ekki var gert ráð fyrir klínískum áhrifum á lyfjahvörf raltegravírs sem skipta máli. Fyrir raltegravír 1.200 mg (2 x 600 mg) einu sinni á dag sýndi greining á lyfjahvörfum fram á að áhrif með tilliti til kyns, kynþáttar, uppruna og líkamsþyngdar skipta ekki máli klínískt.

Skert nýrnastarfsemi

Nýrnaútskilnaður óbreytt lyfs er minniháttar útskilnaðarleið. Hjá fullorðnum kom ekki fram klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi og heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 4.2 í SmPC fyrir 400 mg tvisvar á dag). Þar sem ekki er vitað að hve miklu leyti raltegravír skilst út með blóðskilun, skal forðast gjöf lyfsins fyrir blóðskilun. Rannsókn á skertri nýrnastarfsemi með 1.200 mg einu sinni á dag hefur ekki verið gerð en byggt á niðurstöðum með 400 mg töflum tvisvar á dag er þó ekki gert ráð fyrir áhrifum sem skipta máli klínískt.

Skert lifrastarfsemi

Raltegravír útskilst aðallega með glúkúróníðtengingu í lifur. Hjá fullorðnum kom ekki fram klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi og heilbrigðum einstaklingum. Áhrif alvarlegrar skerðingar á lifrastarfsemi á lyfjahvörf raltegravírs hafa ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.2 og 4.4 í SmPC fyrir 400 mg tvisvar á dag). Rannsókn á skertri lifrastarfsemi með 1.200 mg einu sinni á dag hefur ekki verið gerð en byggt á niðurstöðum með 400 mg töflum tvisvar á dag er þó ekki gert ráð fyrir áhrifum sem skipta máli klínískt fyrir vægt og meðalskerta lifrastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefnafræðirannsóknir með raltegravír, sem ekki voru klínískar, þ.m.t. hefðbundnar rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og eiturverkunum á þroska og eiturverkunum á ungið, hafa verið gerðar á mús, rottum, hundum og kaninum. Áhrif vegna útsetningar, sem er nægilega mikið umfram klíníska útsetningu, benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn.

Stökkbreytingar

Engar vísbendingar um stökkbreytandi áhrif eða eiturverkanir komu fram í *in vitro* rannsókn á stökkbreytandi áhrifum á örverur (Ames), og alkalískum útvöskunargreiningum (alkaline elution assays) í *in vitro* rannsóknum á DNA niðurbroti, og *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á litningafrávikum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum raltegravírs hjá mús, sýndi ekki fram á krabbameinsvaldandi áhrif. Við hámarksskammt, 400 mg/kg/dag hjá kvendýrum og 250 mg/kg/dag hjá karldýrum var altæk útsetning svipuð og eftir klínískan 1.200 mg skammt einu sinni á dag. Hjá rottum voru æxli (flöguþekjukrabbamein) greind í nefi/nefkoki við 300 og 600 mg/kg/dag hjá kvendýrum og 300 mg/kg/dag hjá karldýrum. Þessi æxlismyndun getur verið afleiðing staðbundinnar útfellingar og/eða innöndunar lyfs á slímhimnu nefis/nefkoks á meðan lyf var gefið um magaslöngu og þrálátrar ertingar og bólgu í kjölfarið, sem þó er líklegt að skipti litlu máli varðandi tilætlaða klíníska notkun. Miðað við mörk þar sem engin skaðleg áhrif finnast (NOAEL: no observable adverse effect level), var altæk útsetning svipuð og eftir klínískan 1.200 mg skammt einu sinni á dag. Hefðbundnar rannsóknir á eiturverkun á erfðaeefni til þess að meta stökkbreytandi og litningasundrandi áhrif voru neikvæðar.

Eiturverkanir á þroska

Raltegravír reyndist ekki vansköpunarmyndandi í rannsóknum á eiturverkunum á þroska hjá rottum og kaninum. Lítils háttar aukning á tilvikum þar sem fjöldi rifbeina var umfram það sem eðlilegt er og er afbrigði í eðlilegu þróunarferli, var hjá rottufóstrum þar sem útsetning fyrir raltegravíri hjá móðurdýrum var 4,4-föld útsetning við ráðlagða skammta hjá mönnum byggt á AUC_{0-24 klst}. Engin áhrif komu fram á þroska við útsetningu sem var 3,4-föld útsetning við ráðlagða skammta hjá mönnum. Þessi aukning kom ekki fram hjá kaninum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

- Örkristallaður sellulósi
- Hýprómellósi 2910
- Magnesíumsterat
- Croscarmellósi natríum

Filmuhúð

- Laktósaeinhýdrat
- Hýprómellósi 2910
- Títantvíoxíð
- Triacetin
- Gult járnoxíð
- Svart járnoxíð

Taflan getur einnig innihaldið carnaubavax í snefilmagni.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið glasið vel lokað með þurrkhyllkinu í til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glas úr háþéttu pólýetýleni (HDPE) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni, innsigli og kísilgel þurrkefni.

Tvær pakkningastærðir eru fáanlegar: 1 glas með 60 töflum og fjölpakkning með 180 (3 glös með 60) töflum .

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. desember 2007.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. maí 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

ISENTRESS 25 mg tuggutöflur
ISENTRESS 100 mg tuggutöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tuggutafla inniheldur 25 mg af raltegravíri (sem kalíum).
Hver tuggutafla inniheldur 100 mg af raltegravíri (sem kalíum).

Hjálparefni með þekkta verkun 25 mg

Hver tuggutafla inniheldur allt að: 0,54 mg af frúktósa, 0,47 mg af aspartami (E 951), 3,5 mg af súkrósa og 1,5 mg af sorbitóli (E 420).

Hjálparefni með þekkta verkun 100 mg

Hver tuggutafla inniheldur allt að: 1,07 mg af frúktósa, 0,93 mg af aspartami (E 951), 7 mg af súkrósa og 2,9 mg af sorbitóli (E 420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tuggutöflur

Tuggutafla 25 mg

Fölgul, kringlótt tuggutafla með kennimerki MSD á annarri hliðinni og „473“ á hinn hliðinni.

Tuggutafla 100 mg

Fölapfelsínugul, sporöskjulaga tuggutafla með deiliskoru á báðum hliðum og kennimerki MSD og „477“ á annarri hliðinni og án áletrunar á hinn hliðinni.
Töflunni má skipta í jafna 50 mg skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

ISENTRESS er ætlað til notkunar í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum til meðferðar við HIV-veirusýkingu (HIV-1) (sjá kafla 4.2, 4.4, 5.1 og 5.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni sem hefur reynslu af meðferð við HIV-sýkingu.

Skammtar

ISENTRESS á að nota í samsettri meðferð með öðrum virkum andretróveirulyfjum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Hámarksskammtur tuggutaflna er 300 mg tvisvar á sólarhring.

Vegna þess að lyfjaformin eru með mismunandi lyfjahvörf má hvorki nota tuggutöflurnar né mixtúrukynni, dreifu í staðinn fyrir 400 mg eða 600 mg töflurnar (sjá kafla 5.2). Rannsóknir hafa ekki

verið gerðar á tuggutöflunum eða mixtúrukyrninu, dreifu hjá HIV-sýktum unglingum (12 til 18 ára) eða fullorðnum.

Börn

Hjá börnum sem vega a.m.k. 11 kg er skammtur tuggutaflna miðað við þyngd sýndur í töflum 1 og 2, að hámarksskammti sem er 300 mg tvisvar á sólarhring. Tuggutöflurnar eru fáanlegar í 25 mg styrkleika og 100 mg styrkleika með deiliskoru.

Sjá kafla 5.2 varðandi þær takmörkuðu upplýsingar sem þessar skammtaráðleggingar eru byggðar á.

Tafla 1

Ráðlagður skammtur* ISENTRESS tuggutaflna hjá börnum sem vega a.m.k. 25 kg

Líkamsþyngd (kg)	Skammtur	Fjöldi tuggutaflna
Frá 25 upp að 28	150 mg tvisvar á sólarhring	1,5 x 100 mg [†] tvisvar á sólarhring
Frá 28 upp að 40	200 mg tvisvar á sólarhring	2 x 100 mg tvisvar á sólarhring
A.m.k. 40	300 mg tvisvar á sólarhring	3 x 100 mg tvisvar á sólarhring
*Ráðleggingar um tuggutöfluskammta miðast við skammt sem er u.þ.b. 6 mg/kg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 5.2).		
[†] 100 mg tuggutöflunni má skipta í jafna 50 mg skammta. Þó skal forðast eins og hægt er að brjóta töflurnar.		

Fyrir börn sem eru a.m.k. 4 vikna og vega a.m.k. 3 kg en minna en 25 kg: Skammtur reiknaður út frá þyngd kemur fram í töflu 2.

Sjúklingar sem vega 11 til 20 kg mega annaðhvort nota tuggutöfluna eða mixtúru, dreifu eins og getið er í töflu 2. Sjúklingar geta verið áfram á mixtúrunni svo lengi sem þeir vega minna en 20 kg. Sjá töflu 2 fyrir viðeigandi skömmtun (sjá kafla 5.1).

Tafla 2

Ráðlagður skammtur* ISENTRESS mixtúrukyrnis, dreifu og tuggutaflna hjá börnum minnst 4 vikna og sem vega 3 til 25 kg

Líkamsþyngd (kg)	Magn (skammtur) mixtúru sem á að gefa	Fjöldi tuggutaflna
3 upp að 4	2,5 ml (25 mg) tvisvar á sólarhring	
4 upp að 6	3 ml (30 mg) tvisvar á sólarhring	
6 upp að 8	4 ml (40 mg) tvisvar á sólarhring	
8 upp að 11	6 ml (60 mg) tvisvar á sólarhring	
11 upp að 14 [†]	8 ml (80 mg) tvisvar á sólarhring	3 x 25 mg tvisvar á sólarhring
14 upp að 20 [†]	10 ml (100 mg) tvisvar á sólarhring	1 x 100 mg tvisvar á sólarhring
20 upp að 25		1,5 x 100 mg [‡] tvisvar á sólarhring
* Ráðleggingar um skammta fyrir tuggutöflur og mixtúrukyrni, dreifu í 10 ml af vatni miðast við skammt sem er u.þ.b. 6 mg/kg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 5.2).		
[†] Fyrir börn sem vega 11 til 20 kg má nota hvort lyfjaformið sem er.		
Athugið: Tuggutöflurnar eru fáanlegar sem 25 mg og 100 mg töflur		
[‡] 100 mg tuggutöflu má skipta í jafna 50 mg skammta.		
Hins vegar skal forðast að brjóta töflurnar ef mögulegt er.		

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins hjá fyrirburum. Notkun ISENTRESS er ekki ráðlögð hjá fyrirburum.

Ráðleggja skal sjúklingum eindregið að hitta lækninn reglulega þar sem aðlaga þarf ISENTRESS skammtinn eftir því sem barnið stækkar.

Önnur lyfjaform og styrkleikar eru fáanlegir

ISENTRESS er einnig fáanlegt sem 400 mg töflur og sem mixtúrukyrni, dreifa. Varðandi frekari upplýsingar um skömmtun sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir 400 mg töflur og mixtúrukyrni, dreifu.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun raltegravír hjá fyrirburum (<37 vikna meðgöngu) og léttburum (<2.000 g). Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins hjá þessum hópum og er því ekki hægt að gefa ráðleggingar um skömmtun.

ISENTRESS er einnig fáanlegt fyrir fullorðna og börn (sem vega a.m.k. 40 kg) sem 600 mg töflur sem gefnar eru sem 1.200 mg einu sinni á dag (tvær 600 mg töflur) hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður eða sjúklingum sem eru veirufraðilega bældir á upphafsmeðferð með ISENTRESS 400 mg tvisvar á dag. Sjá samantekt á eiginleikum lyfsins fyrir 600 mg fyrir viðbótarupplýsingar um skömmtun.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun raltegravírs hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Því skal gæta varúðar við notkun ISENTRESS hjá þessum sjúklingahópi.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungs mikla skerðingu á lifrastarfsemi. Öryggi og verkun raltegravírs hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Þess vegna skal gæta varúðar við notkun ISENTRESS hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyfjagjöf

Til inntöku.

ISENTRESS tuggutöflur má gefa með eða án fæðu (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Sjúklingum skal bent á að núverandi andretróveirumeðferð lækna ekki HIV og að ekki hefur verið sýnt fram á að hún komi í veg fyrir HIV-smit með blóði.

Raltegravír hefur tiltölulegan lágan erfðafræðilegan ónæmisþröskuld. Því skal nota raltegravír samhliða tveimur öðrum virkum andretróveirulyfjum, hvenær sem mögulegt er, til að minnka líkur á veirufraðilegum meðferðarþresti og þróun lyfjaónæmis (sjá kafla 5.1).

Varðandi sjúklinga sem aldrei hafa fengið meðferð áður, takmarkast upplýsingar úr klínískum rannsóknum við notkun raltegravírs ásamt tveimur bakritahemlum (emtricitabíni og tenófóvír dísoproxíl fúmarati).

Þunglyndi

Greint hefur verið frá þunglyndi, þ.m.t. sjálfsvígshugleiðingum og -hegðun, sérstaklega hjá sjúklingum með fyrri sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm. Gæta skal varúðar við notkun hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm.

Skert lifrarstarfsemi

Öryggi og verkun raltegravírs hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Því skal gæta varúðar við notkun raltegravír hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lifrarstarfsemi verður oftár óeðlileg meðan á samsettri andretróveirumeðferð stendur hjá sjúklingum með röskun á lifrarstarfsemi við upphaf meðferðar, þ.m.t. langvinn lifrabólga. Fylgjast skal vel með þessum sjúklingum á hefðbundinn hátt. Ef fram koma vísbendingar um versnun lifrarsjúkdóms hjá slíkum sjúklingum skal íhuga tímabundna eða endanlega stöðvun meðferðar.

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C, sem eru á samsettri andretróveirumeðferð, eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir á lifur.

Beindrep

Þótt orsökina sé talin fjölþætt (þ.m.t. barksteranotkun, áfengisneysla, veruleg ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull) hafa beindrepstilfelli verið tilkynnt, sérstaklega hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa lengi verið á samsettri andretróveirumeðferð. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknis ef þeir fá óþægindi og verki í liði, stífleika í liði eða eiga erfitt með hreyfingar.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV sýktum sjúklingum með verulegan ónæmisbrest, við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar, getur komið fram bólgu svörum við einkennalausum tækifærissýkingavöldum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörum komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Mikilvæg dæmi eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci* (áður þekkt sem *Pneumocystis carinii*). Meta skal öll bólgu einkenni og hefja meðferð þegar þörf krefur.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun, þó er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Sýrubindandi lyf

Samhliða gjöf raltegravírs og sýrubindandi lyfja sem innihalda ál og magnesíum leiddi til lækkunar á plasmabéttni raltegravírs. Ekki er mælt með gjöf raltegravírs samhliða sýrubindandi lyfjum sem innihalda ál og/eða magnesíum (sjá kafla 4.5).

Rifampicín

Gæta skal varúðar þegar raltegravír er gefið samhliða öflugum örvum úridínífosfat-glúkúrónósýltransferasa (UGT) 1A1 (t.d. rifampicín). Rifampicín dregur úr plasmabéttni raltegravírs; áhrif þess á verkun raltegravírs eru óþekkt. Hins vegar má íhuga að tvöfalda raltegravír skammt hjá fullorðnum, ef samhliða gjöf með rifampicíni er óhjákvæmileg. Engar upplýsingar liggja fyrir til leiðbeiningar um gjöf raltegravírs ásamt rifampicíni hjá sjúklingum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.5).

Vöðvakvilli og rákvöðvalýsa

Greint hefur verið frá vöðvakvilla og rákvöðvalýsu. Gæta skal varúðar við notkun hjá sjúklingum sem hafa einhvern tíma fengið vöðvakvilla eða rákvöðvalýsu, eða ef einhverjir þættir eru fyrir hendi sem auka líkur á þessum sjúkdómum, þ.m.t. notkun annarra lyfja sem hafa verið tengd þessum sjúkdómum (sjá kafla 4.8).

Alvarleg húðviðbrögð og ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum og hugsanlega lífshættulegum og banvænum viðbrögðum í húð hjá sjúklingum sem notuðu raltegravír, í flestum tilvikum samhliða notkun annarra lyfja sem tengjast þessum viðbrögðum. Meðal þessara tilvika voru Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardrep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis). Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum sem lýstu sér með útbrotum, almennum einkennum og stundum truflun á starfsemi líffæra, þ.m.t. lifrabilun. Ef fram koma merki eða einkenni alvarlegra húðviðbragða eða ofnæmisviðbragða (þ.m.t., en ekki einskorðað við, alvarleg útbrot eða útbrot með hita, almennan lasleika, þreytu, vöðva- eða liðverki, blöðrur, sár í munni, tárubólgu, bjúg í andliti, lifrabólgu, eósínfíklafjöld, ofnæmisbjúg) skal hætta tafarlaust notkun raltegravírs og annarra lyfja sem grunur leikur á að valdi viðbrögðunum. Fylgjast skal með klínísku ástandi, þ.m.t. amínótransferasa í lifur, og hefja viðeigandi meðferð. Dráttur á stöðvun meðferðar með raltegravíri eða öðrum lyfjum, sem grunur leikur á að valdi viðbrögðunum, eftir að alvarleg útbrot koma fram, getur leitt til lífshættulegra viðbragða.

Útbrot

Útbrot voru algengari hjá meðferðarreyndum sjúklingum, sem fengu meðferð sem innihélt raltegravír og darúnavír, samanborið við sjúklinga sem fengu raltegravír án darúnavírs eða darúnavír án raltegravírs (sjá kafla 4.8).

Tuggutafla 25 mg

Frúktósi

Lyfið inniheldur allt að 0,54 mg af frúktósa í hverri töflu.
Frúktósi getur valdið tannskemmdum.

Sorbitól

Lyfið inniheldur allt að 1,5 mg af sorbitóli (E 420) í hverri töflu.
Sorbitól í lyfjum til inntöku getur haft áhrif á aðgengi annarra lyfja til inntöku sem tekin eru inn samhliða.

Aspartam

Lyfið inniheldur aspartam (E 951) sem breytist í fenýlalanín. Hver 25 mg tuggutafla inniheldur allt að 0,47 mg aspartam sem samsvarar allt að 0,05 mg af fenýlalaníni. Það getur verið skaðlegt þeim sem eru með fenýlketónmigu (PKU).

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Súkrósi

Lyfið inniheldur allt að 3,5 mg af súkrósa í hverri 25 mg tuggutöflu.
Getur skemmt tennur.
Sjúklingar með arfgengt frúktósaþþól, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrósa-ísómaltaþþurrð, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

Tuggutafla 100 mg

Frúktósi

Lyfið inniheldur allt að 1,07 mg af frúktósa í hverri töflu.
Frúktósi getur valdið tannskemmdum.

Sorbitól

Lyfið inniheldur allt að 2,9 mg af sorbitóli (E 420) í hverri töflu.

Sorbitól í lyfjum til inntöku getur haft áhrif á aðgengi annarra lyfja til inntöku sem tekin eru inn samhliða.

Aspartam

Lyfið inniheldur aspartam (E 951) sem breytist í fenýlalanín. Hver 100 mg tuggutafla inniheldur allt að 0,93 mg aspartam sem samsvarar allt að 0,10 mg af fenýlalaníni. Það getur verið skaðlegt þeim sem eru með fenýlketónmigu (PKU).

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Súkrósi

Lyfið inniheldur allt að 7 mg af súkrósa í hverri 100 mg tuggutöflu.

Getur skemmt tennur.

Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrósa-ísómaltaþurrð, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

In vitro rannsóknir benda til þess að raltegravír sé ekki hvarfefni cýtókróm P450 (CYP) ensímanna, hamli ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A, hamli ekki úridíndífosfat (UDP)-glúkúrónósýltransferösum (UGT) 1A1 og 2B7, örvi ekki CYP3A4 og hamli ekki P-glýkóprótein miðluðum flutningi. Á grundvelli þessara upplýsinga er ekki búist við að raltegravír hafi áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni þessara ensíma eða P-glýkópróteins.

Samkvæmt *in vitro* og *in vivo* rannsóknum fer brotthvarf raltegravírs að mestu fram með umbrotum fyrir tilstilli UGT1A1 miðlaðrar glúkúröntengingar.

Talsverður breytileiki á lyfjahvörfum raltegravírs kom fram milli sjúklinga og einnig hjá sama sjúklingi.

Áhrif raltegravírs á lyfjahvörf annarra lyfja

Í rannsóknum á milliverkunum hafði raltegravír ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf etravírins, maravírocs, tenófóvír dísoproxíl fúmarats, getnaðarvarnarlyfja með hormónum, metadons, mídazólams eða boceprevírs.

Í nokkrum rannsóknum kom í ljós að samhliða gjöf raltegravírs með darúnavíri dró lítilsháttar úr plasmabéttni darúnavírs, en ástæða þeirra áhrifa er ekki þekkt. Samt sem áður virðast áhrif raltegravírs á plasmabéttni darúnavírs ekki vera klínískt mikilvæg.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf raltegravírs

Þar eð raltegravír er einkum umbrotið fyrir tilstilli UGT1A1, skal gæta varúðar þegar raltegravír er gefið samhliða öflugum örvum UGT1A1 (s.s. rifampicíni). Rifampicín dregur úr plasmabéttni raltegravírs; áhrif þess á verkun raltegravírs eru óþekkt. Hins vegar má íhuga að tvöfalda raltegravír skammt hjá fullorðnum, ef samhliða gjöf með rifampicíni er óhjákvæmileg. Engar upplýsingar liggja fyrir til leiðbeiningar um samhliða gjöf raltegravírs og rifampicíns hjá sjúklingum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.4). Áhrif annarra öflugra ensíma sem umbrjóta lyf, svo sem fenýtóíns og fenóbarbítals, á UGT1A1 eru ekki þekkt. Nota má örva sem eru ekki eins öflugir (t.d. efavírenz, nevirapín, etravírín,

rifabútín, glúkókortikóíða, jóhannesarjurt (*hypericum perforatum*), píóglítasón) með ráðlögðum skammti af raltegravír.

Samhliða gjöf raltegravírs og lyfja sem vitað er að eru öflugir hemlar UGT1A1 (t.d. atazanavír) getur aukið plasmabéttni raltegravírs. UGT1A1 hemlar, sem eru ekki eins öflugir (svo sem indinavír og saquinavír), geta einnig aukið plasmabéttni raltegravírs en í minna mæli miðað við atazanavír. Auk þess getur tenófóvír dísoproxíl fúmarat aukið plasmabéttni raltegravírs, þótt ástæða þeirra áhrifa sé ekki þekkt (sjá töflu 3). Í klínískum rannsóknum notaði stór hluti sjúklinga atazanavír og/eða tenófóvír dísoproxíl fúmarat, bæði eru lyf sem auka plasmabéttni raltegravírs, í bestu grunnmeðferð. Öryggismynstur sem sást hjá sjúklingum sem notuðu atazanavír og/eða tenófóvír dísoproxíl fúmarat var almennt svipað öryggismynstri hjá sjúklingum sem notuðu ekki þessi lyf. Því er skammtaaðlögun ekki nauðsynleg.

Samhliða gjöf raltegravírs og sýrubindandi lyfja sem innihalda tvígildar málmkatjónir getur skert frásog raltegravírs vegna klóbindingar sem leiðir til lækkunar á plasmabéttni raltegravírs. Taka sýrubindandi lyfs sem inniheldur ál og magnesíum innan 6 klst. eftir gjöf raltegravírs lækkaði verulega plasmabéttni raltegravírs. Þess vegna er ekki mælt með samhliða gjöf raltegravírs og lyfja sem innihalda ál og/eða magnesíum. Samhliða gjöf raltegravírs og sýrubindandi kalsíumkarbónats lækkar plasmabéttni raltegravírs, þó er þessi milliverkun ekki talin hafa klíniska þýðingu. Þess vegna er ekki þörf á skammtaaðlögun þegar raltegravír er gefið samhliða sýrubindandi lyfjum sem innihalda karlsíumkarbónat.

Samhliða gjöf raltegravírs með öðrum lyfjum sem hækka sýrustig (pH) í maga (t.d. ómeprazol og famótíðín) getur hraðað frásogi raltegravírs og leitt til aukinnar plasmabéttni raltegravírs (sjá töflu 3). Öryggi hjá undirhópum sjúklinga sem tóku prótónpumpuhemla eða H₂-blokka í 3. stigs rannsóknum var sambærilegt og hjá þeim sem tóku ekki þessi sýrubindandi lyf. Því þarf ekki að aðlaga skammta við samhliða notkun með prótónpumpuhemlum eða H₂-blokkum.

Allar rannsóknir á milliverkunum voru gerðar hjá fullorðnum.

Tafla 3
Upplýsingar um milliverkanir á lyfjahvörf hjá fullorðnum

Lyf, flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (orsök, ef þekkt)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
ANDRETRÓVEIRULYF		
<i>Próteasahemlar</i>		
atazanavír/ritónavír (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↑ 41% raltegravír C _{12klst} ↑ 77% raltegravír C _{max} ↑ 24% (UGT1A1 hömlun)	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt.
tipranavír/ritónavír (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↓ 24% raltegravír C _{12klst} ↓ 55% raltegravír C _{max} ↓ 18% (UGT1A1 virkjun)	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt.
<i>Bakritahemlar sem ekki eru nukleósíð (NNRTI)</i>		
efavírenz (raltegravír 400 mg í einum skammti)	raltegravír AUC ↓ 36% raltegravír C _{12klst} ↓ 21% raltegravír C _{max} ↓ 36% (UGT1A1 virkjun)	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt.

Lyf, flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (orsök, ef þekkt)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
etravírín (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↓ 10% raltegravír C _{12 klst} ↓ 34% raltegravír C _{max} ↓ 11% (UGT1A1 virkjun) etravírín AUC ↑ 10% etravírín C _{12 klst} ↑ 17% etravírín C _{max} ↑ 4%	Ekki þörf á að aðlag raltegravír skammt eða etravírín skammt.
<i>Núkleósíð/núkleótíð bakritahemlar</i>		
Tenófóvír dísoproxíl fúmarat (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↑ 49% raltegravír C _{12klst} ↑ 3% raltegravír C _{max} ↑ 64% (orsök milliverkunar óþekkt) tenófóvír AUC ↓ 10% tenófóvír C _{24 klst} ↓ 13% tenófóvír C _{max} ↓ 23%	Ekki þörf á að aðlag raltegravír skammt eða tenófóvír dísoproxíl fúmarat skammt.
<i>CCR5 hemlar</i>		
maravíroc (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↓ 37% raltegravír C _{12 klst} ↓ 28% raltegravír C _{max} ↓ 33% (orsök milliverkunar óþekkt) maravíroc AUC ↓ 14% maravíroc C _{12 klst} ↓ 10% maravíroc C _{max} ↓ 21%	Ekki þörf á að aðlag raltegravír skammt eða maravíroc skammt.
LYF VIÐ LIFRARBÓLGU C VEIRUSÝKINGU		
<i>NS3/4A próteasahemlar</i>		
boceprevír (raltegravír 400 mg í einum skammti)	raltegravír AUC ↑ 4% raltegravír C _{12 klst} ↓ 25% raltegravír C _{max} ↑ 11% (orsök milliverkunar óþekkt)	Ekki þörf á að aðlag raltegravír skammt eða boceprevír skammt.
SÝKLALYF		
<i>Lyf við mycobakteríum</i>		
rifampicín (raltegravír 400 mg í einum skammti)	raltegravír AUC ↓ 40% raltegravír C _{12klst} ↓ 61% raltegravír C _{max} ↓ 38% (UGT1A1 virkjun)	Rifampicín lækkar plasmabéttni raltegravírs. Ef samhliða gjöf með rifampicíni er óhjákvæmileg má íhuga að tvöfalda raltegravír skammtinn (sjá kafla 4.4).
RÓANDI LYF		
mídazólam (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	mídazólam AUC ↓ 8% mídazólam C _{max} ↑ 3%	Ekki þörf á að aðlag raltegravír skammt eða mídazólam skammt. Þessar niðurstöður benda til þess að raltegravír sé hvorki örvi né hemill CYP3A4, og að raltegravír muni því væntanlega ekki hafa áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni CYP3A4.

Lyf, flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (orsök, ef þekkt)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
SÝRUBINDANDI LYF SEM INNIHALDA MÁLMKATJÓNIR		
sýrubindandi lyf sem innihalda ál og magnesíumhýdroxíð (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↓ 49% raltegravír C _{12 klst.} ↓ 63% raltegravír C _{max} ↓ 44% <u>2 klst. fyrir gjöf raltegravírs</u> raltegravír AUC ↓ 51% raltegravír C _{12 klst.} ↓ 56% raltegravír C _{max} ↓ 51% <u>2 eftir gjöf raltegravírs</u> raltegravír AUC ↓ 30% raltegravír C _{12 klst.} ↓ 57% raltegravír C _{max} ↓ 24% <u>6 klst. fyrir gjöf raltegravírs</u> raltegravír AUC ↓ 13 % raltegravír C _{12 klst.} ↓ 50 % raltegravír C _{max} ↓ 10 % <u>6 klst. eftir gjöf raltegravírs</u> raltegravír AUC ↓ 11 % raltegravír C _{12 klst.} ↓ 49 % raltegravír C _{max} ↓ 10 % (klóbinding málmkatjóna)	Sýrubindandi lyf sem innihalda ál og magnesíum lækka plasmabéttni raltegravírs. Ekki er mælt með gjöf raltegravírs samhliða sýrubindandi lyfjum sem innihalda ál og/eða magnesíum.
sýrubindandi lyf sem innihalda kalsíumkarbónat (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↓ 55% raltegravír C _{12 klst.} ↓ 32% raltegravír C _{max} ↓ 52 (klóbinding málmkatjóna)	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt.
AÐRAR MÁLMKATJÓNIR		
Járnsölt	Gert ráð fyrir: raltegravír AUC ↓ (klóbinding málmkatjóna)	Gert er ráð fyrir að gjöf samhliða járnsöltum dragi úr plasmagildi raltegravírs; taka járnsalta a.m.k. tveimur klst. fyrir/eftir gjöf raltegravírs getur takmarkað þessi áhrif.
H2 BLOKKAR OG PRÓTÓNUPUMPUHEMLAR		
omeprazól (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↑ 37% raltegravír C _{12 klst} ↑ 24% raltegravír C _{max} ↑ 51% (aukinn leysanleiki)	Skammtaaðlögun raltegravírs óþörf.
famótíðín (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↑ 44% raltegravír C _{12 klst} ↑ 6% raltegravír C _{max} ↑ 60% (aukinn leysanleiki)	Skammtaaðlögun raltegravírs óþörf.
HORMÓNA-GETNAÐARVARNARLYF		
Ethinýl Estradíól Norelgestromin (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	Ethinýl Estradíól AUC ↓ 2% Ethinýl Estradíól C _{max} ↑ 6% Norelgestromin AUC ↑ 14% Norelgestromin C _{max} ↑ 29%	Ekki þörf á aðlögun raltegravírs skammts eða skammts getnaðarvarnarlyfja með hormónum (sem byggja á estrógeni og/eða prógesteróni)
VERKJALYF AF ÓPIUMFLOKKI		

Lyf, flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (orsök, ef þekkt)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
metadon (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Ekki þörf á aðlögun raltegravírs skammts eða metadon skammts.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun raltegravír tuggutaflna á meðgöngu. Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun raltegravír 400 mg tvisvar á dag á fyrsta þriðjungi meðgöngu (yfir 1.000 þunganir í framskyggnu eftirliti) sem benda ekki til eiturverkana sem valdi vansköpunum.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3)

Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun raltegravír 400 mg tvisvar á dag á öðrum og/eða síðasta þriðjungi meðgöngu (300-1.000 þunganir í framskyggnu eftirliti) sem benda ekki til aukinnar hættu á eiturverkunum á fóstur/nýbura.

Raltegravír tuggutöflur á aðeins að nota á meðgöngu ef ætlaður ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstur. Sjá kafla 4.2 fyrir ráðleggingar um skömmtun.

Skráning andretróveirumeðferðar á meðgöngu

Settur hefur verið á fót gagnagrunnur fyrir skráningu upplýsinga um andretróveirumeðferð á meðgöngu til þess að fylgjast með sjúklingum, sem hafa óviljandi fengið raltegravír á meðgöngu, með tilliti til afdrifa móður og fósturs. Læknar eru hvattir til að skrá sjúklinga í þennan gagnagrunn.

Þegar ákvörðun er tekin um að nota andretróveirulyf til meðferðar við HIV-sýkingu hjá þunguðum konum og um leið að minnka hættu á HIV-smiti til nýburans skal það vera almenn regla að taka tillit til upplýsinga úr dýrarannsóknnum og til klínískrar reynslu hjá þunguðum konum við mat á öryggi fóstursins.

Brjóstagjöf

Raltegravír/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk í þeim mæli að gera má ráð fyrir áhrifum á börn sem eru á brjósti. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að raltegravír/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi komu fram í rannsóknnum hjá karlkyns og kvenkyns rottum við skammta allt að 600 mg/kg/sólarhring, sem leiddi til 3-falt meiri útsetningar en við ráðlagða skammta hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Greint hefur verið frá sundli hjá sumum sjúklingum meðan á meðferð stóð, þar sem raltegravír var hluti af meðferðinni. Sundl getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í slembiröðuðum klínískum rannsóknum var raltegravir 400 mg gefið tvisvar sinnum á dag í samsetningu með fastri eða bestu bakgrunnsmeðferðaráætlun handa fullorðnum sem ekki höfðu fengið meðferð áður (N=547) og fullorðnum sem voru meðferðarreindir (N=462) í allt að 96 vikur. Auk þess fékk 531 fullorðinn sem ekki hafði fengið meðferð áður raltegravir 1.200 mg einu sinni á dag ásamt emtricitabíni og tenófóvír dísoproxíl fúmarati í allt að 96 vikur. Sjá kafla 5.1.

Aukaverkanirnar sem oftast var greint frá á meðan á meðferð stóð voru höfuðverkur, ógleði og kviðverkur. Alvarleg aukaverkun sem oftast var greint frá var ónæmisendurvirkjunarheilkenni (immune reconstitution syndrome) og útbrot. Hlutfall þeirra sem hættu á raltegravíri í klínískum rannsóknum vegna aukaverkana var 5% eða lægra.

Í sjaldgæfum tilvikum var greint frá rákððvalýsu sem alvarlegri aukaverkun við notkun raltegravírs 400 mg tvisvar á dag eftir markaðssetningu.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir, sem rannsóknarlæknar töldu tengjast raltegravíri (einu sér eða samhliða annarri andretróveirumeðferð), sem og aukaverkanir sem komu fram eftir markaðssetningu, eru taldar upp hér fyrir neðan, flokkaðar eftir líffærum. Tíðnin er flokkuð þannig: algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir Raltegravir (eitt sér eða samhliða annarri andretróveirumeðferð)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sjaldgæfar	kynfæraherpes, hárslíðursbólga, maga- og garnabólga, áblásturssótt, sýkingar af völdum herpesveiru, ristill, influensa, graftarkýli í eitlum, frauðvörtur (molluscum contagiosum), nefkoksbólga, sýkingar í efri hluta öndunarvegjar totuvarta á húð (skin papilloma)
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Sjaldgæfar	
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	blóðleysi, járnskortsblóðleysi, verkir í eitlum, eitlastækkar, dauðfyrningafæð, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	ónæmisendurvirkjunarheilkenni (immune reconstitution syndrome), lyfjaofnæmi, ofnæmi
Efnaskipti og næring	Algengar Sjaldgæfar	minnkuð matarlyst kröm (cachexia), sykursýki, blóðfituröskun, hækkun kólesteróls í blóði, blóðsykurshækkun, blóðfituhækkun, óeðlilega mikil matarlyst, aukin matarlyst, ofþorsti, truflun á fitumyndun
Geðræn vandamál	Algengar Sjaldgæfar	óeðlilegir draumar, svefnleysi, martraðir, óeðlileg hegðun, þunglyndi geðraskanir, sjálfsvígstilraunir, kvíði, ruglástand, geðdeyfð, alvarlegt þunglyndi, svefntruflanir (middle insomnia), breyting á skapi, felmturskast, svefntruflanir, sjálfsvígshugsanir, sjálfsvígshæðun (sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um geðsjúkdóma)

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir Raltegravír (eitt sér eða samhliða annarri andretrovéirumeðferð)
Taugakerfi	Algengar Sjaldgæfar	sundl, höfuðverkur, skynhreyfiofyrirbætur minnisleysi, miðtaugarþvingun í úlnliðsgöngum (carpal tunnel syndrome), vitsmunaleg skerðing, athyglisröskun, stöðubundið sundl, bragðtruflun, svefnsækni, minna skynnæmi, svefnhöfði, minnisskerðing, mígreni, útlægur taugakvilli, náladofi, svefnþrungi, spennuhöfuðverkur, skjálfti, lítil gæði svefns
Augu	Sjaldgæfar	sjónskerðing
Eyru og vöndurhús	Algengar Sjaldgæfar	svimi eyrnasuð
Hjarta	Sjaldgæfar	hjartsláttarónot, gúlshægsláttur (sinus bradycardia) aukaslög frá sleglum
Æðar	Sjaldgæfar	hitasteypur, háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar	raddtruflun, blóðnasir, nefstífla
Meltingarfæri	Algengar Sjaldgæfar	upphembur, kviðverkir, niðurgangur, vindgangur, ógleði, uppköst, meltingartruflun magabólga, óþægindi í kvið, verkir í efri hluta kviðar, eymsli í kvið, óþægindi í endaparmi og endaparmsopi, hægðatregða, munnþurrkur, óþægindi undir bringspöllum, skeifugarnarþólga með fleiðrum, ropi, vélindabakflæðissjúkdómur, tannholdsþólga, tungubólga, sársauki við kyngingu, bráð brisþólga, sár í meltingarvegi (peptic ulcer), blæðing frá endaparmi
Lifur og gall	Sjaldgæfar	lifrabólga, fituhrönnun í lifur, lifrabólga vegna áfengisneyslu, lifrabilun
Húð og undirhúð	Algengar Sjaldgæfar	útbrot þrymlabólur, skallir, húðbólga sem líkist þrymlabólum, þurr húð, roði, rýrnun í andliti, óhófleg svitamyndun, fiturýrnun, áunninn fitukyrkingur, fitusöfnun, nætursviti, kláðahnúðar (prurigo), kláði, útbreiddur kláði, dröfnútbrot, dröfnuörðútbrot, kláðaútbrot, húðskemmdir, ofsakláði, húðþurrkur, Stevens Johnson heilkenni, lyfjaútbrot með eósínísklaflajöld og almenn einkenni (DRESS)
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar	liðverkir, liðbólga, bakverkir, verkir í síðu, verkir í stoðkerfi og stoðvef, vöðvaþrautir, verkur í hálsi, beingisnun, verkur í útlim, sínarþólga, rákvöðvalýsa
Nýru og þvaggfæri	Sjaldgæfar	nýrnabilun, nýrnabólga, nýrnasteinar, næturþvagli, belgmeiðsla í nýra (renal cyst), skerðing á nýrnastarfsemi, píplu- og millivefsnýrnabólga (tubulointerstitial nephritis)
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	ristruflanir, brjóstastækkun hjá karl mönnum (gynaecomastia), einkenni tíðahvarfa

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir Raltegravír (eitt sér eða samhliða annarri andretróveirumeðferð)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar Sjaldgæfar	þróttleysi, þreyta, sótthiti óþægindi fyrir brjósti, hrollur, þjúgur í andliti, aukning á fituvef, taugaóstyrkur, lasleiki, fyrirferð undir neðri kjálka, útlægur þjúgur, verkir
Rannsóknaniðurstöður	Algengar Sjaldgæfar	hækkun alanínaminótransferasa, afbrigðilegar eítílfrumur, hækkun aspartataminótransferasa, hækkun þriglýseríða í blóði, hækkun lípasa, hækkun blóðþéttni amýlása frá brisi minnkun heildarfjölda daufkyrninga í blóði, hækkun alkalísks fosfataasa, lækkun albúmíns í blóði, hækkun amýlása í blóði, hækkun bilirúbíns í blóði, hækkun kólesteróls í blóði, hækkun kreatíníns í blóði, blóðsykurshækkun, hækkun þvagefnis í blóði, hækkun kreatínínfosfókínasa, hækkun fastandi blóðsykurs, sykur í þvagi, hækkun háþétnifitupróteins, hækkun á INR (international normalised ratio), hækkun lágbétnifitupróteins, fækkun blóðflagna, rauð blóðkorn í þvagi, aukið mittisummál, þyngdaraukning, fækkun hvítra blóðkorna
Áverkar og eitranir	Sjaldgæfar	ofskömmtnun fyrir slysn

Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint var frá krabbameinum hjá sjúklingum sem fengu raltegravír ásamt öðrum andretróveirulyfjum, bæði hjá meðferðarreyndum sjúklingum og þeim sem ekki höfðu fengið meðferð áður.

Krabbameinstegundir og tíðni ákveðinna krabbameina voru eins og við var búist hjá afar ónæmisbældu þýði. Í þessum rannsóknum var hættan á að fá krabbamein sambærileg í hópnum sem fengu raltegravír og í hópnum sem fengu samanburðarlyf.

Annars til fjórða stigs frávik í niðurstöðum blóðrannsókna á kreatínkínasa komu fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með raltegravír. Greint hefur verið frá vöðvakvilla og rákvöðvalýsu. Gæta skal varúðar við notkun hjá sjúklingum sem hafa einhvern tíma fengið vöðvakvilla eða rákvöðvalýsu eða ef einhverjir þættir eru fyrir hendi sem auka líkur á þessum sjúkdómum, þ.m.t. notkun annarra lyfja sem hafa verið tengd þessum sjúkdómum (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá beindrepstilvikum, sérstaklega hjá sjúklingum með almennt þekkta áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm, eða hafa lengi verið á samsettri meðferð með andretróveirulyfjum. Tíðni þessa er óþekkt (sjá kafla 4.4).

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsnæmis lifrabólga), þó er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Fyrir hverja af eftirfarandi klínískum aukaverkunum var a.m.k. eitt alvarlegt tilvik: kynfæraáblástur, blóðleysi, ónæmisendurvirkjunarheilkenni, þunglyndi, geðraskanir, sjálfsvígstilraunir, magabólga, lifrabólga, nýrnabilun, óviljandi of stór skammtur.

Í klínískum rannsóknum á meðferðarreyndum sjúklingum voru útbrot, óháð orsök, algengari hjá sjúklingum sem fengu meðferð sem innihélt raltegravír og darúnavír, samanborið við sjúklinga sem

fengu raltegravír án darúnavírs eða darúnavír án raltegravírs. Tíðni útbrot sem rannsakandi taldi meðferðartengd var svipuð í hópnum. Tíðni útbrot að teknu tilliti til útsetningar (af öllum orsökum) var 10,9 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu meðferð sem innihélt raltegravír og darúnavír, 4,2 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu raltegravír án darúnavírs og 3,8 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu darúnavír án raltegravírs, en tíðni lyfjatengdra útbrot var 2,4 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu meðferð sem innihélt raltegravír og darúnavír, 1,1 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu raltegravír án darúnavírs, og 2,3 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu darúnavír án raltegravírs. Útbrot sem sást í klínískum rannsóknum voru væg til miðlungs mikil og leiddu ekki til þess að hætta þyrfti meðferð (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem einnig eru með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veirusýkingu.

Í klínískum rannsóknum voru 79 sjúklingar sem einnig voru með lifrabólgu B sýkingu, 84 einnig með lifrabólgu C sýkingu og 8 sjúklingar sem voru með bæði lifrabólgu B og C sýkingu sem voru meðhöndlaðir með raltegravíri í samsetningu með öðrum lyfjum við HIV-1. Almenn var öryggismynstur raltegravírs hjá sjúklingum sem voru einnig með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veirusýkingu, svipað og hjá þeim sem voru ekki með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veirusýkingu, þó tíðni óeðlilegra gilda AST og ALT hafi verið dálítið hærri í undirhópi þeirra sem voru einnig með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veirusýkingu.

Annars stigs frávik eða frávik á hærri stigi í niðurstöðum blóðrannsókna, sem sýndu versnun miðað við upphafsgildi AST, ALT eða heildarbilirúbíns, komu fram í viku 96 hjá 29% (AST), 34% (ALT) og 13% (heildarbilirúbín) meðferðarreindra sjúklinga sem voru með lifrabólgu og voru meðhöndlaðir með raltegravír, samanborið við 11%, 10% og 9%, talið upp í sömu röð, hjá öllum öðrum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með raltegravír. Annars stigs frávik eða frávik á hærri stigi í niðurstöðum blóðrannsókna sem sýndu versnun miðað við upphafsgildi AST, ALT eða heildarbilirúbíns komu fram í viku 240 hjá 22% (AST), 44% (ALT) og 17% (heildarbilirúbín) sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð áður, sem voru með lifrabólgu og voru meðhöndlaðir með raltegravír, samanborið við 13%, 13% og 5%, talið upp í sömu röð, hjá öllum öðrum sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með raltegravír.

Börn

Börn og unglingar 2 til 18 ára

Raltegravír var rannsakað hjá 126 HIV-1 sýktum börnum og unglingum á aldrinum 2 til 18 ára, sem höfðu fengið andretróveirumeðferð áður, í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum í IMAACT P1066 (sjá kafla 5.1 og 5.2). Af þessum 126 sjúklingum fengu 96 ráðlagðan skammt af raltegravír.

Hjá þessum 96 börnum og unglingum var tíðni, tegund og alvarleiki lyfjatengdra aukaverkana til loka 48. viku sambærilegur við það sem sást hjá fullorðnum.

Einn sjúklingur fékk 3. stigs lyfjatengdar klínískar aukaverkanir, skynhreyfiofþvirkni, óeðlileg hegðun og svefnleysi; einn sjúklingur fékk 2. stigs alvarleg lyfjatengd ofnæmisútbrot.

Hjá einum sjúklingi komu fram 4. stigs lyfjatengd frávik á niðurstöðum rannsókna á AST og 3. stigs frávik á ALT, sem voru álitin alvarleg.

Ungbörn og smábörn frá 4 vikna upp að 2 ára

Raltegravír var líka rannsakað hjá 26 HIV-1 sýktum ungbörnum og smábörnum frá 4 vikna upp að 2 ára, í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum í IMAACT P1066 (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Hjá þessum 26 ungbörnum og smábörnum var tíðni, tegund og alvarleiki lyfjatengdra aukaverkana til loka 48. viku sambærilegur við það sem sást hjá fullorðnum.

Einn sjúklingur fékk 3. stigs alvarleg lyfjatengd ofnæmisútbrot sem leiddu til þess að meðferð var hætt.

Nýburar útsettir fyrir HIV-1

Í IMPAACT P1110 (sjá kafla 5.2) voru ungbörn gjaldgeng eftir a.m.k. 37 vikna meðgöngu og sem voru a.m.k. 2 kg. Sextán (16) nýburar fengu 2 skammta af Isentress fyrstu 2 vikurnar eftir fæðingu og 26 nýburar fengu dagsskammt í 6 vikur. Öllum var fylgt eftir í 24 vikur. Engar lyfjatengdar klínískar aukaverkanir komu fram en þrjár lyfjatengdar aukaverkanir sem komu fram í rannsóknaniðurstöðum (eitt 4. stigs tilvik skammvinnrar dauðfyrirbreytingar hjá einstaklingi á meðferð sem innihélt zidovudín til að fyrirbyggja smit frá móður til barns og tvö tilvik hækkaðs bilirúbíns (eitt 1. stigs og eitt 2. stigs) sem voru ekki talin alvarleg og kröfðust ekki sérstakrar meðferðar).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar sértækar upplýsingar liggja fyrir um meðferð við ofskömmtnun raltegravírs.

Í tilfelli ofskömmtnunar er rétt að beita hefðbundnum stuðningsúrræðum við ofskömmtnun, t.d. fjarlægja lyfjaleifar sem ekki hafa frásogast úr meltingarveginum, hafa klínískt eftirlit með sjúklingnum (þ.m.t. taka hjartalínurits) og hefja stuðningsmeðferð ef nauðsyn krefur. Taka skal tillit til þess að raltegravír er á formi kalíumsalts í klínískri notkun. Ekki er vitað að hve miklu leyti er hægt að fjarlægja raltegravír með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til altækrar notkunar, integrasahemlar, ATC flokkur: J05AJ01.

Verkunarháttur

Raltegravír er hemill á flutning við samþættingu strengja (integrase strand transfer inhibitor) sem virkar gegn HIV-veirunni (HIV-1). Raltegravír hamlar hvatavirkni integrasaensímsins, sem er HIV-kóðað ensím og nauðsynlegt til fjölföldunar veirunnar. Hömlun integrasaensíms kemur í veg fyrir umritun eða flutning HIV-erfðamengis yfir í erfðamengi hýsilfrumu. Þegar samþætting HIV-erfðamengja tekst ekki geta þau ekki stjórnað myndun nýrra sýkjandi veiruhluta, þannig að hömlun á samþættingu kemur í veg fyrir útbreiðslu veirusýkingarinnar.

Veiruhamlandi virkni *in vitro*

Raltegravírbéttinn 31 ± 20 nM leiddi til 95% hömlunar (IC_{95}) á HIV-1 afritun (miðað við ómeðhöndlaðar veirusýktar frumur í ræktun) í ræktuðum T-eitilfrumum úr mönnum, sem sýktar höfðu verið með HIV-1 veiruafríðgi H9IIIB sem hafði verið aðlagð að frumulínunni (cell-line adapted). Jafnframt reyndist raltegravír hamla veiruafríttun í frumuræktun einkjarna, mítógen-virkjaðra hnattkjarnafrumna úr mannablóði, sem sýktar voru með ýmsum, aðallega klínískt einangruðum HIV-1 veirum, þ.m.t. einangruðum veirum frá 5 undirtegundum sem ekki voru af B-tegund og stofnum sem voru ónæmir fyrir bakritahemlum og próteasahemlum. Í einnar lotu sýkingarmælingu (single-cycle infection assay) hamlaði raltegravír sýkingu af völdum 23 einangraðra HIV-stofna þar á meðal 5 undirtegunda sem ekki voru af B-tegund og 5 CRF (circulating recombinant forms) með IC_{50} gildi frá 5 til 12 nM.

Ónæmi

Flestar veirur, sem einangraðar voru frá sjúklingum sem raltegravír verkaði ekki á, voru með ónæmi fyrir raltegravíri á háu stigi, vegna tveggja eða fleiri integrasastökkbreytinga. Flestar þeirra höfðu mynstur stökkbreytingar á amínósýru 155 (N155 breyttist í H), amínósýru 148 (Q148 breyttist í H, K eða R) eða amínósýru 143 (Y143 breyttist í H, C, eða R), ásamt einni eða fleiri integrasastökkbreytingum til viðbótar (t.d., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mynstur stökkbreytinga minnkar næmi veira fyrir raltegravíri og viðbót annarra stökkbreytinga leiðir til enn minna næmis fyrir raltegravíri. Þættir, sem drógu úr líkum á ónæmismyndun, voru minna veirumagn við upphaf meðferðar og gjöf annarra virkra andretróveirulyfja. Stökkbreytingar sem valda ónæmi fyrir raltegravíri valda almennt einnig ónæmi fyrir elvitegravíri sem er hemill á flutning við samþættingu strengja. Stökkbreytingar á amínósýru 143 valda meira ónæmi fyrir raltegravíri en elvitegravíri og E92Q stökkbreytingin veldur meira ónæmi fyrir elvitegravíri en raltegravíri. Veirur með stökkbreytingu á amínósýru 148 ásamt einni eða fleiri öðrum stökkbreytingum sem valda ónæmi fyrir raltegravíri geta einnig verið klínískt marktækt ónæmar fyrir dolutegravíri.

Klínísk reynsla

Vísbendingin um verkun raltegravírs var byggð á greiningum á niðurstöðum eftir 96 vikur úr tveimur slembiröðuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknum með lyfleysu (BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2, rannsóknaráætlanir 018 og 019) hjá HIV-1 sýktum fullorðnum sjúklingum sem höfðu fengið andretróveirumeðferð áður og greiningu upplýsinga, eftir 240 vikur, úr slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með virku efni (STARTMRK, rannsóknaráætlun 021) hjá HIV-1 sýktum fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið andretróveirumeðferð áður.

Verkun

Meðferðarreyndir fullorðnir sjúklingar

Í BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2 (fjölsetra, slembiraðaðar, tvíblindar, lyfleysustýrðar rannsóknir) var lagt mat á öryggi og verkun andretróveiruverkunar raltegravírs 400 mg tvisvar á dag miðað við lyfleysu í samhliða meðferð með bestu grunnmeðferð hjá HIV-sýktum sjúklingum, 16 ára og eldri, sem höfðu staðfest lyfjaónæmi fyrir að minnsta kosti einu lyfi í hverjum lyfjaflokki þriggja andretróveiru-lyfjaflokka: nukleósíð hliðstæðu bakritahemla, bakritahemla sem ekki eru nukleósíð og próteasahemla (NRTI, NNRTI, PI). Fyrir slembiröðun var besta grunnmeðferð valin af rannsóknaraðilanum og byggðist hún á fyrri meðferðarsögu sjúklingsins, sem og mælingum á arfgerðar- og svipgerðarveiruónæmi við upphaf meðferðar.

Lýðfræðilegar upplýsingar (kyn, aldur og kynstofn) sjúklinga og grunnlínueiginleikar voru sambærilegir milli hópsins, sem fékk raltegravír 400 mg tvisvar á dag, og lyfleysuhópsins. Miðgildi fjölda andretróveirulyfja, sem sjúklingar höfðu notað áður, var 12 lyf og miðgildi meðferðartíma var 10 ár. Miðgildi fjölda andretróveirulyfja sem voru notuð í bestu grunnmeðferð var 4 lyf.

Niðurstöður greininga í 48. og 96. viku

Endanlegar niðurstöður (48. og 96. viku) varðandi sjúklinga á ráðlögðum skammti af raltegravír (400 mg tvisvar á dag) úr BENCHMRK 1- og BENCHMRK 2-rannsóknunum báðum til samans, eru sýndar í töflu 4.

Tafla 4

Niðurstöður varðandi verkun í 48. og 96. viku

BENCHMRK 1 og 2 sameinaðar	Vika 48		Vika 96	
	Raltegravír 400 mg tvisvar á dag + besta grunn- meðferð (N = 462)	Lyfleysa + besta grunn- meðferð (N = 237)	Raltegravír 400 mg tvisvar á dag + besta grunn- meðferð (N = 462)	Lyfleysa + besta grunn- meðferð (N = 237)
Hlutfall HIV-RNA < 400 eintök/ml (95% CI)				
Allir sjúklingar [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100.000 eintök/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 eintök/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 og ≤ 200 frumur/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 frumur/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
GSS [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 og hærri	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Prósent HIV-RNA < 50 eintök/ml (95% CI)				
Allir sjúklingar [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100.000 eintök/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 eintök/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 og	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 frumur/mm ³				
> 200 frumur/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
GSS [§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 og hærri	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Meðal CD4 breyting (95% CI), frumur/mm³				
Allir sjúklingar [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100.000 eintök/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 eintök/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4 fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 og ≤ 200 frumur/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 frumur/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
GSS [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 og hærri	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Það taldist meðferðarrestur ef sjúklingur lauk ekki þátttöku í rannsókninni: Sjúklingar, sem hættu meðferð of snemma, eru skilgreindir með meðferðarrest eftir það. Fjöldi (%) sjúklinga sem svöruðu meðferð og 95% öryggismörk.

[‡] Við greiningu eftir forspáráttum, var veirufræðilegur restur yfirfærður (carried forward) fyrir hundradshluta < 400 og 50 eintök/ml. Upphafsgildi var yfirfært (baseline-carry-forward) við útreikning á meðalbreytingu CD4, þegar um veirufræðilegan rest var að ræða.

[§] Arfgerðarnæmnistig (Genotypic Sensitivity Score (GSS)) var skilgreint sem heildarfjöldi andretróveirulyfa til inntöku notuð í bestu grunnmeðferð, þar sem veirur einangraðar frá sjúklingi sýndu arfgerðarnæmi byggt á arfgerðarónæmisprófi. Notkun enfúvirtíðs í bestu grunnmeðferð hjá enfúvirtíð-óreyndum sjúklingum var talið sem eitt virkt lyf í bestu grunnmeðferð. Á sama hátt var darúnavír notkun í bestu grunnmeðferð hjá darúnavír-óreyndum sjúklingum talið sem eitt virkt lyf í bestu grunnmeðferð.

Raltegravír náði fram veirufræðilegri svörun (notuð var nálgunin meðferð hætt of snemma = meðferðarrestur) á HIV-RNA < 50 eintök/ml hjá 61,7% sjúklinga í 16. viku, hjá 62,1% sjúklinga í 48. viku og hjá 57,0% sjúklinga í 96. viku. Hjá sumum sjúklingum jókst veirumagn á ný (viral rebound) á milli 16. og 96. viku. Þættir tengdir við meðferðarrest voru meðal annars há upphafsgildi veirumagns og besta grunnmeðferð sem ekki innihélt að minnsta kosti eitt öflugt virkt lyf.

Skipt yfir í raltegravír

SWITCHMRK 1 og 2 rannsóknirnar (rannsóknaráætlanir 032 og 033) mátu HIV-1 sýkta sjúklinga sem fengu hamlandi (skimun HIV RNA < 50 eintök/ml; stöðug meðferðaráætlun > 3 mánuðir) meðferð með lopinavíri 200 mg (+) ritonavíri 50 mg, 2 töflur tvisvar á dag, ásamt að minnsta kosti 2 bakritahemlum. Þeim var slembiraðað 1:1 til að halda áfram á lopinavíri (+) ritonavíri, 2 töflur tvisvar á dag, (n=174 og n=178, talið í sömu röð) eða lopinavíri (+) ritonavíri var skipt út fyrir raltegravír 400 mg tvisvar á dag (n=174 og n=176, talið í sömu röð). Sjúklingar sem höfðu sögu um veirufræðilegan meðferðarrest voru ekki útilokaðir frá þátttöku og fjöldi fyrri andretróveirumeðferða var ekki takmarkaður.

Þessar rannsóknir voru stöðvaðar eftir greiningu á aðalendapunkti verkunar í 24. viku vegna þess að þær sýndu ekki fram á jafngildi (non-inferiority) raltegravírs samanborið við lopinavír (+) ritonavír. Í 24. viku í báðum rannsóknum hélst hömlun á HIV RNA minna en 50 eintök/ml hjá 84,4% í raltegravír hópnum samanborið við 90,6% í lopinavír (+) ritonavír hópnum, (þeir sem ekki luku rannsókn = meðferðarrestur). Sjá kafla 4.4 ef þörf er á að gefa raltegravír ásamt tveimur öðrum virkum efnum.

Fullorðnir sjúklingar sem ekki hafa fengið andretróveirumeðferð áður

Í STARTMRK (fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með virku efni) var lagt mat á öryggi og andretróveiruvirkni raltegravírs 400 mg tvisvar á dag miðað við 600 mg efavírenz fyrir svefn, ásamt emtrícítabíni (+) tenófóvír dísoproxíl fúmarati hjá HIV-sýktum sjúklingum, sem ekki höfðu fengið meðferð áður, með HIV RNA > 5.000 eintök/ml. Slembiröðun var lagskipt eftir HIV RNA-gildi (≤50.000 eintök/ml og > 50.000 eintök /ml) við skimun og eftir lifrabólgu B eða C mótefnastöðu (jákvætt eða neikvætt).

Lýðfræðilegar upplýsingar (kyn, aldur og kynstofn) sjúklinga og eiginleikar við upphaf meðferðar voru sambærilegir milli hópsins sem fékk raltegravír 400 mg tvisvar á dag og hópsins sem fékk 600 mg efavírenz fyrir svefn.

Niðurstöður greininga í 48. og 240. viku

Með tilliti til aðalendapunkts verkunar, þá var hlutfall sjúklinga, sem náðu HIV RNA < 50 eintök/ml í 48. viku 241/280 (86,1%) í hópnum sem fékk raltegravír og 230/281 (81,9%) í hópnum sem fékk efavírenz. Meðferðarmunur (raltegravír – efavírenz) var 4,2% með 95% vikmörk (-1,9, 10,3) sem sýnir fram á að raltegravír er jafngilt efavírenz (p-gildi fyrir jafngildi (non-inferiority) < 0,001). Í 240. viku var meðferðarmunurinn (raltegravír – efavírenz) 9,5% með 95% vikmörk (1,7, 17,3). Niðurstöður greininga í 48. og 240. viku hjá sjúklingum á ráðlögðum skammti raltegravír 400 mg tvisvar á dag frá STARTMRK eru sýndar í töflu 5.

Tafla 5
Niðurstöður varðandi verkun í viku 48 og viku 240

STARTMRK rannsókn Kennistærð	Vika 48		Vika 240	
	Raltegravír 400 mg tvisvar á dag (N = 281)	Efavírenz 600 mg fyrir svefn (N = 282)	Raltegravír 400 mg tvisvar á dag (N = 281)	Efavírenz 600 mg fyrir svefn (N = 282)
Hlutfall HIV-RNA < 50 eintök/ml (95% CI)				
Allir sjúklingar [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100,000 eintök/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100,000 eintök/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 og	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 frumur/mm ³				
> 200 frumur/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Veiruundirtegund Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Ekki-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Meðalbreyting á CD4 (95% CI), frumur/mm³				
Allir sjúklingar [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100,000 eintök/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100,000 eintök/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 og ≤ 200 frumur/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 frumur/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Veiruundirtegund Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Ekki-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Sjúklingar sem hættu meðferð of snemma eru skilgreindir með meðferðarbrest eftir það. Fjöldi (%) sjúklinga með meðferðarsvörum og 95% öryggismörk

[‡] Við greiningu eftir forspárþáttum, var veirufræðilegur brestur yfirfærður (carried forward) fyrir hundradshluta < 50 og 400 eintök/ml. Upphafsgildi var yfirfært (baseline-carry-forward) við útreikning á meðalbreytingu CD4, þegar um veirufræðilegan brest var að ræða. Athugasemdir: Greiningarnar eru byggðar á öllum tiltækum gögnum.

Raltegravír og efavírenz voru gefin með emtricitabín (+) tenofóvír dísoproxil fúmarati.

Börn

Börn og unglingar 2 til 18 ára

IMPAACT P1066 er I/II. stigs opin fjölsetra rannsókn á lyfjahvörfum, öryggi, þoli og verkun raltegravírs hjá HIV-sýktum börnum. Þátttakendur í rannsókninni voru 126 börn og unglingar á aldrinum 2 til 18 ára sem höfðu áður fengið andretróveirumeðferð. Sjúklingum var lagskipt eftir aldri, unglingar voru teknir inn fyrst og síðan yngri börn. Sjúklingarnir fengu annaðhvort 400 mg töflu (6 til 18 ára) eða tuggutöflu (frá 2 ára upp að 12 ára aldri). Raltegravír var gefið ásamt bestu bakgrunnsmeðferð.

Fyrsta stigið, þegar verið var að finna út skammt, fól í sér ítarlegt mat á lyfjahvörfum. Val á skammtastærð var byggt á því að ná svipaðri útsetningu fyrir raltegravíri í plasma og lágbéttni eins og sést hjá fullorðnum og ásættanlegu skammtímaöryggi. Eftir val á skammtastærð voru fleiri sjúklingar teknir inn í rannsóknina, til þess að meta langtímaöryggi, þol, og verkun. Af 126 sjúklingum fengu 96 ráðlagðan skammt af raltegravír (sjá kafla 4.2).

Tafla 6

Eiginleikar við upphaf meðferðar og niðurstöður úr IMPAACT P1066 varðandi verkun í 24. og 48. viku (2 til 18 ára)

Kennistærð	Fjöldi sjúklinga sem fengu lokaskammt	
	N=96	
Lýðfræðilegar upplýsingar		
Aldur (ár), miðgildi [á bilinu]	13 [2 – 18]	
Karlmenn	49%	
Kynþáttur		
Hvítur kynstofn	34%	
Svartur kynstofn	59%	
Eiginleikar við upphaf meðferðar		
HIV-1 RNA í plasma (log ₁₀ eintök/ml), meðaltal [á bilinu]	4,3 [2,7 - 6]	
Fjöldi CD4 frumna (frumur/mm ³), miðgildi [á bilinu]	481 [0 – 2.361]	
CD4 %, miðgildi [á bilinu]	23,3% [0 – 44]	
HIV-1 RNA >100.000 eintök/ml	8%	
HIV CDC flokkur B eða C	59%	
Fyrri notkun virkra andretróvirumeðferða, eftir flokki		
NNRTI	78%	
PI	83%	
Svörun	Vika 24	Vika 48
Náðu ≥1 log ₁₀ HIV RNA lækkun frá upphafi meðferðar eða <400 eintök/ml	72%	79%
Náðu HIV RNA <50 eintök/ml	54%	57%
Miðgildi aukningar á fjölda CD4 frumna (%) frá upphafi meðferðar	119 frumur/mm ³ (3,8%)	156 frumur/mm ³ (4,6%)

Ungbörn og smábörn frá 4 vikna upp að 2 ára

Ungbörn og smábörn frá 4 vikna upp að 2 ára sem höfðu áður fengið andretróvirumeðferð annaðhvort sem fyrirbyggjandi meðferð til að fyrirbyggja smit frá móður til barns og/eða sem samsetta andretróvirumeðferð til meðferðar á HIV-sýkingu voru einnig þátttakendur í IMPAACT P1066. Raltegravír var gefið sem mixtúrukyrni, dreifa án tillits til fæðu ásamt bestu grunnmeðferð sem innihélt lopinavír og ritonavír hjá tveimur þriðju hlutum sjúklinga.

Tafla 7

Eiginleikar við upphaf meðferðar og niðurstöður úr IMPAACT P1066, varðandi verkun í 24. og 48. viku (frá 4 vikna upp að 2 ára)

Kennistærð	N=26	
Lýðfræðilegar upplýsingar		
Aldur (vikur), miðgildi [á bilinu]	28 [4 -100]	
Karlmenn	65%	
Kynþáttur		
Hvítur kynstofn	8%	
Svartur kynstofn	85%	
Eiginleikar við upphaf meðferðar		
HIV-1 RNA í plasma (log ₁₀ eintök/ml), meðaltal [á bilinu]	5,7 [3,1 - 7]	
Fjöldi CD4 frumna (frumur/mm ³), miðgildi [á bilinu]	1.400 [131 -3.648]	
CD4%, miðgildi [á bilinu]	18,6% [3,3 – 39,3]	
HIV-1 RNA >100.000 eintök/ml	69%	
HIV CDC flokkur B eða C	23%	
Fyrri notkun virkra andretróvirumeðferða, eftir flokki		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
Svörun	Vika 24	Vika 48
Náðu ≥1 log ₁₀ HIV RNA lækkun frá upphafi meðferðar eða <400 eintök/ml	91%	85%
Náðu HIV RNA <50 eintök/ml	43%	53%
Miðgildi aukningar á fjölda CD4 frumna (%) frá upphafi meðferðar	500 frumur/mm ³ (7,5%)	492 frumur/mm ³ (7,8%)
Veirufræðilegur brestur	Vika 24	Vika 48
Meðferð ekki svarað	0	0
Veirumagn eykst á ný	0	4
Fjöldi með fyrirbyggjandi arfgerð*	0	2

*Einn sjúklingur var með stökkbreytingu í stöðu 155.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eins og kom fram hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu einn raltegravírskammt til inntöku á fastandi maga, reyndist raltegravír frásogast hratt með $t_{\max}$ u.þ.b. 3 klst. eftir inntöku. Raltegravír AUC og $C_{\max}$ aukast skammtaháð á skammtabilinu 100 mg til 1.600 mg. Raltegravír $C_{12 \text{ klst.}}$ eykst skammtaháð á skammtabilinu 100 mg til 800 mg og eykst aðeins minna en í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 100 mg til 1.600 mg. Skammtahlutfall hefur ekki verið ákveðið hjá sjúklingum.

Þegar lyfið er gefið tvisvar á dag næst jafnvægi (steady state) lyfjahvarfa mjög fljótt, innan u.þ.b. tveggja fyrstu daga meðferðar. Það er lítil sem engin uppsöfnun AUC og $C_{\max}$ og merki um lítills háttar uppsöfnun $C_{12 \text{ klst.}}$ Ekki hefur verið sýnt fram á heildaraðgengi (absolute bioavailability) raltegravírs.

Raltegravír má gefa með eða án fæðu. Raltegravír var gefið án tillits til fæðu í lykilrannsóknunum á öryggi og verkun sem gerðar voru á HIV-sýktum sjúklingum. Gjölf endurtekinna skammta af raltegravíri á eftir miðlungs fituríkri máltíð hafði ekki klínískt mikilvæg áhrif á AUC raltegravírs, þar sem aukningin var 13% miðað við gjölf á fastandi maga. Raltegravír $C_{12 \text{ klst.}}$ var 66% hærri og $C_{\max}$ var 5% hærri eftir neyslu miðlungs fituríkrar máltíðar miðað á fastandi maga. Gjölf raltegravírs eftir fituríka máltíð jók AUC og $C_{\max}$ u.þ.b. tvöfalt og jók $C_{12 \text{ klst.}}$ 4,1-falt. Gjölf raltegravírs eftir fitusnauda máltíð minnkaði AUC um 46% og $C_{\max}$ um 52%; $C_{12 \text{ klst.}}$ var í meginatriðum óbreytt. Fæðuneysla virðist auka breytileika lyfjahvarfa miðað við gjölf á fastandi maga.

Á heildina litið kom talsverður breytileiki fram á lyfjahvörfum raltegravírs. $C_{12\text{ klst.}}$ í BENCHMRK 1 og 2 var frávíksstuðullinn fyrir breytileika milli sjúklinga (inter-subject variability) = 212% og frávíksstuðullinn fyrir breytileika hjá sjúklingum (intra-subject variability) = 122%. Ástæður breytileikans gætu m.a. verið mismunur á fæðuneyslu samhliða lyfjagjöf og samhliða notkun annarra lyfja.

Dreifing

Raltegravír er bundið plasmapróteini manna u.þ.b. 83%, á þéttibilinu 2 til 10 μM . Raltegravír barst auðveldlega yfir fylgju hjá rottum, en barst ekki í heila að nokkru marki.

Í tveimur rannsóknum hjá HIV-1 sýktum sjúklingum, sem fengu 400 mg raltegravír tvisvar á sólarhring, greindist raltegravír auðveldlega í heila- og mænuvökva. Í fyrstu rannsókninni (n=18) var miðgildi þéttni í heila- og mænuvökva 5,8% (á bilinu 1 til 53,5%) af plasmabéttni á sama tíma. Í seinni rannsókninni (n=16) var miðgildi þéttni í heila- og mænuvökva 3% (á bilinu 1 til 61%) af plasmabéttni á sama tíma. Þessi miðgildi hlutfalls eru u.þ.b. 3- til 6-falt lægri en óbundið raltegravír í plasma.

Umbrot og útskilnaður

Lokahelmingunartími raltegravírs er um 9 klst. en helmingunartími í α -fasa er styttri (~1 klst.) sem skýrir mestan hluta af flatarmáli undir blóðþéttiferli (AUC). Eftir inntöku á geislamerktu raltegravíri, skildist u.þ.b. 51% þess út með hægðum og 32% með þvagi. Í hægðum var einungis raltegravír til staðar, meirihluta þess má líklega rekja til vatnsrofs á raltegravír-glúkúróníði sem seytt var í gall eins og greint var hjá þeim tegundum sem rannsakaðar voru í forklínískum rannsóknum. Tveir þættir, raltegravír og raltegravír-glúkúróníð, greindust í þvagi og reyndust u.þ.b. 9% vera raltegravír og 23% raltegravír-glúkúróníð miðað við heildarskammtinn sem tekinn var inn. Mest var um raltegravír í blóðrás og voru það u.þ.b. 70% geislamerka efnisins. Afgangs geislavirknin í plasma stafaði frá raltegravír-glúkúróníði. Rannsóknir sem nýttu ísóformvalháða efnahemla og cDNA tjáða UDP-glúkúrónýltransferasa (UGT) sýndu að UGT1A1 er aðalensímið sem á þátt í myndun raltegravír-glúkúróníðs. Þess vegna benda niðurstöður til þess að aðalúthreinsunarferill raltegravírs hjá mönnum sé fyrir tilstilli UGT1A1 miðlaðrar glúkúróníðeringar.

UGT1A1 fjölbreytni

Í samanburði á 30 einstaklingum með *28/*28 arfgerð og 27 einstaklingum með villigerð var miðhlutfallstíðni (geometric mean ratio) (90% CI) AUC 1,41 (0,96 (*28/*28); 2,09 (villig.)) og miðhlutfallstíðni $C_{12\text{ klst.}}$ 1,91 (1,43 (*28/*28); 2,55 (villig.)). Skammtaaðlögun er ekki talin nauðsynleg hjá einstaklingum með skerta UGT1A1 virkni vegna arfgerðafjölbreytni.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Á grundvelli samanburðarannsókna á lyfjaformum hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum, er aðgengi tuggutöflu og mixtúrukynnis, dreifu eftir inntöku meira en 400 mg töflu. Í rannsókninni kom í ljós að við gjöf tuggutöflu með fituríkri máltíð lækkaði AUC að meðaltali um 6% og C_{max} um 62% og $C_{12\text{ klst.}}$ hækkaði um 188% samanborið við gjöf á fastandi maga. Gjöf tuggutöflu með fituríkri máltíð hefur ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf raltegravírs og tuggutöflu má gefa án tillits til fæðu. Áhrif fæðu á mixtúrukynni, dreifu voru ekki rannsökuð.

Tafla 8 sýnir lyfjahvarfapætti varðandi 400 mg töflu og tuggutöflu og mixtúrukynni, dreifu miðað við líkamspýngd.

Tafla 8:

Lyfjahvörf raltegravírs IMPAACT P1066 eftir skammtagjöf skv. kafla 4.2 (að undanskildum nýburum)

Líkamsþyngd	Lyfjaform	Skammtur	N*	Miðhlutfallsgildi (%CV†) AUC 0-12klst. (µM*klst.)	Miðhlutfallsgildi (%CV†) C12klst. (nM)
≥25 kg	Filmuhúðuð tafla	400 mg tvisvar á sólarhring	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Tuggutafla	Skammtar miðast við þyngd, sjá töflu 1	9	22,1 (36%)	113 (80%)
Frá 11 upp að 25 kg	Tuggutafla	Skammtar miðast við þyngd, sjá töflu 2	13	18,6 (68%)	82 (123%)
Frá 3 upp að 20 kg	Mixtúra, dreifa	Skammtar miðast við þyngd, sjá skammtatöflu fyrir mixtúrukynni, dreifu	19	24,5 (43%)	113 (69%)

* Fjöldi sjúklinga, þar sem niðurstöður ítarlegra rannsókna á lyfjahvörfum (intensive pharmacokinetic results) við síðasta ráðlagða skammt, voru fyrirbyggjandi.

†Frávikshlutfall (Geometric coefficient of variation).

Aldraðir

Ekki komu fram klínískt mikilvæg áhrif aldurs á lyfjahvörf raltegravírs hjá heilbrigðum þátttakendum og sjúklingum með HIV-1 sýkingu, þegar litið var á aldursdreifingu rannsakaðra sjúklinga (19-84 ára, fáir einstaklingar voru yfir 65 ára aldri).

Kyn, kynþáttur og líkamsþyngdarstuðull

Það komu ekki fram klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf með tilliti til kyns, kynþáttar eða líkamsþyngdarstuðuls hjá fullorðnum.

Skert nýrnastarfsemi

Nýrnaútskilnaður óbreytt lyfs er minniháttar útskilnaðarleið. Hjá fullorðnum kom ekki fram klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi og heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 4.2). Þar sem ekki er vitað að hve miklu leyti raltegravír skilst út með blóðskilun, skal forðast gjöf lyfsins fyrir blóðskilun.

Skert lifrastarfsemi

Raltegravír útskilst aðallega með glúkúróníðtengingu í lifur. Hjá fullorðnum kom ekki fram klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi og heilbrigðum einstaklingum. Áhrif alvarlegrar skerðingar á lifrastarfsemi á lyfjahvörf raltegravírs hafa ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefnafræðirannsóknir með raltegravír, sem ekki voru klínískar, þ.m.t. hefðbundnar rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeðni og eiturverkunum á þroska og eiturverkunum á ungið, hafa verið gerðar á mús, rottum, hundum og kaninum. Áhrif vegna útsetningar, sem er nægilega mikið umfram klíníska útsetningu, benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn.

Stökkbreytingar

Engar vísbendingar um stökkbreytandi áhrif eða eiturverkanir komu fram í *in vitro* rannsókn á stökkbreytandi áhrifum á örverur (Ames), og alkalískum útvöskunargreiningum (alkaline elution assays) í *in vitro* rannsóknum á DNA niðurbroti, og *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á litningafrávikum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum raltegravírs á mýs sýndi ekki fram á möguleg krabbameinsvaldandi áhrif. Við hámarksskammt, 400 mg/kg/dag hjá kvendýrum og 250 mg/kg/dag hjá karldýrum, var almenn útsetning svipuð og eftir klíniskan 400 mg skammt tvisvar á dag. Hjá rottum voru æxli (flöguþekjukrabbamein) greind í nefi/nefkoki við 300 og 600 mg/kg/dag hjá kvendýrum og 300 mg/kg/dag hjá karldýrum. Þessi æxlismyndun getur verið afleiðing staðbundinnar útfellingar og/eða innöndunar lyfs á slímhimnu nefi/nefkoks á meðan lyf var gefið um magaslöngu og eftirfylgjandi þrálátrar ertingar og bólgu, sem þó er líklegt að skipti litlu máli varðandi tilætlaða klíniska notkun. Miðað við mörk þar sem engin skaðleg áhrif finnast (NOAEL: no observable adverse effect level), var almenn útsetning svipuð og eftir klíniskan 400 mg skammt tvisvar á dag. Hefðbundnar rannsóknir á áhrifum lyfsins á erfðaeðni (genotoxicity), til þess að meta stökkbreytandi og litningasundrandi áhrif voru neiðkvæðar.

Eiturverkanir á þroska

Raltegravír reyndist ekki vansköpunarmyndandi í rannsóknum á eiturverkunum á þroska hjá rottum og kaninum. Lítils háttar aukning á tilvikum þar sem fjöldi rifbeina var umfram það sem eðlilegt er og er afbrigði í eðlilegu þróunarferli, var hjá rottufóstrum þar sem útsetning fyrir raltegravíri hjá móðurdýrum var 4,4-föld útsetning hjá mönnum við 400 mg tvisvar á dag, byggt á AUC_{0-24 klst.} Engin áhrif komu fram á þroska við útsetningu sem var 3,4-föld útsetning hjá mönnum við 400 mg tvisvar á dag, byggt á AUC_{0-24 klst.} Þessi aukning kom ekki fram hjá kaninum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tuggutöflur 25 mg

- Hýdroxýprópýlsellulósi
- Súkralósi
- Natríumsakkarín
- Natríumsítrattvíhýdrat
- Mannítól (E 421)
- Monoammóníumglýsýrrisínat
- Sorbitól (E 420)
- Frúktósi
- Bananabragðefni
- Appelsínubragðefni
- Bragðeyðandi efni
- Aspartam (E 951)
- Súkrósi
- Crospovidon, gerð A
- Natríumsterýlfúmarat
- Magnesíumsterat
- Hýpromellulósi 2910/6cP
- Makrógól/PEG 400
- Etýlsellulósi 20cP
- Ammóníumhýdroxíð
- Meðallangar þríglýseríðkeðjur
- Olíusýra
- Gult járnnoxíð

Tuggutöflur 100 mg

- Hýdroxýprópýlsellulósi
- Súkralósi

- Natríumsakkarín
- Natríumsítrattvíhýdrat
- Mannítól (E 421)
- Monoammóníumglýsyrrisínat
- Sorbitól (E 420)
- Frúktósi
- Bananabragðefni
- Appelsínubragðefni
- Bragðeyðandi efni
- Aspartam (E 951)
- Súkrósi
- Crospovidon, gerð A
- Natríumsterylífmárat
- Magnesíumsterat
- Hýpromellulósi 2910/6cP
- Makrógól/PEG 400
- Etýlsellulósi 20cP
- Ammóníumhýdroxíð
- Meðallangar þríglýseríðkeðjur
- Olíusýra
- Rautt járnoxíð
- Gult járnoxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið glasið þétt lokað með þurrkefninu í til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glas úr háþéttu pólýetýleni (HDPE) með barnaöryggislöki úr pólýprópýleni, innsigli og sílikon gel þurrkefni: 60 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. desember 2007.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. maí 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

ISENTRESS 100 mg mixúrukyrni, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hver skammtapoki inniheldur 100 mg af raltegravíri (sem kalíum). Eftir blöndun er styrkur mixtúrunnar, dreifunnar 10 mg á ml.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtapoki inniheldur allt að: 0,5 mg af frúktósa, 1,5 mg af sorbitóli og 4,7 mg af súkrósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúrukyrni, dreifa

Hvít til beinhvít, kornótt duft sem getur innihaldið gular eða drapplitaðar til gulbrúnar agnir í einnota skammtapoka.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

ISENTRESS er ætlað til notkunar í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum til meðferðar við HIV-veirusýkingu (HIV-1) (sjá kafla 4.2, 4.4, 5.1 og 5.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni sem hefur reynslu af meðferð við HIV-sýkingu.

Skammtar

ISENTRESS á að nota í samsettri meðferð með öðrum virkum andretróveirulyfjum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Vegna þess að lyfjaformin hafa mismunandi lyfjahvörf má hvorki nota mixtúrukyrnið né tuggutöflurnar í staðinn fyrir 400 mg töflur eða 600 mg töflur (sjá kafla 5.2). Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á mixtúrukyrninu eða tuggutöflunum hjá HIV-sýktum unglingum (12 til 18 ára) eða fullorðnum.

Nýburar, ungbörn og smábörn

Skammtur er reiknaður út frá þyngd frá fæðingu eins og fram kemur í töflu 1 og töflu 2. Sjúklingar geta verið áfram á mixtúrunni svo lengi sem þeir vega minna en 20 kg.

Sjúklingar sem vega 11 til 20 kg mega annaðhvort nota tuggutöfluna eða mixtúrukyrni, dreifu eins og getið er í töflu 1 (sjá kafla 5.2). Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tuggutöflur varðandi frekari skammtaleiðbeiningar.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun raltegravír hjá fyrirburum (<37 vikna meðgöngu) og léttburum (<2.000 g). Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins hjá þessum hópum og er því ekki hægt að gefa ráðleggingar um skömmtun.

Tafla 1

Ráðlagður skammtur* ISENTRESS mixtúrukynnis, dreifu og tuggutaflna hjá börnum minnst 4 vikna og sem vega 3 til 25 kg

Líkamsþyngd (kg)	Magn (skammtur) mixtúru sem á að gefa	Fjöldi tuggutaflna
3 upp að 4	2,5 ml (20 mg) tvisvar á sólarhring	
4 upp að 6	3 ml (30 mg) tvisvar á sólarhring	
6 upp að 8	4 ml (40 mg) tvisvar á sólarhring	
8 upp að 11	6 ml (60 mg) tvisvar á sólarhring	
11 upp að 14 [†]	8 ml (80 mg) tvisvar á sólarhring	3 x 25 mg tvisvar á sólarhring
14 upp að 20 [†]	10 ml (100 mg) tvisvar á sólarhring	1 x 100 mg tvisvar á sólarhring
20 upp að 25		1,5 x 100 mg [‡] tvisvar á sólarhring
* Ráðleggingar um skammta fyrir tuggutöflur og mixtúrukynni, dreifu í 10 ml af vatni miðast við skammt sem er u.þ.b. 6 mg/kg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 5.2). [†]Fyrir börn sem vega 11 til 20 kg má nota hvort lyfjaformið sem er. Athugið: Tuggutöflurnar eru fáanlegar sem 25 mg og 100 mg töflur. [‡]100 mg tuggutöflu má skipta í jafna 50 mg skammta. Hins vegar skal forðast að brjóta töflurnar ef mögulegt er.		

Tafla 2

Ráðlagður skammtur ISENTRESS mixtúrukynnis, dreifu hjá nýburum eftir fulla meðgöngu (0 til 4 vikna [28 daga])*

Athugið: Ef móðirin hefur fengið ISENTRESS 2-24 klst. fyrir fæðingu, á fyrsti skammtur barnsins að vera 24-48 klst. eftir fæðingu.

Líkamsþyngd (kg)	Magn (skammtur) mixtúru sem á að gefa
0 til 1 vikna – Einu sinni á sólarhring[†]	
2 upp að 3	0,4 ml (4 mg) einu sinni á sólarhring
3 upp að 4	0,5 ml (5 mg) einu sinni á sólarhring
4 upp að 5	0,7 ml (7 mg) einu sinni á sólarhring
1 til 4 vikna – Tvisvar á sólarhring[‡]	
2 upp að 3	0,8 ml (8 mg) tvisvar á sólarhring
3 upp að 4	1 ml (10 mg) tvisvar á sólarhring
4 upp að 5	1,5 ml (15 mg) tvisvar á sólarhring
*Upplýsingar um fyrirbura liggja ekki fyrir. Notkun ISENTRESS er ekki ráðlögð hjá fyrirburum. [†]Ráðleggingarnar um skammta eru u.þ.b.: 1,5 mg/kg/skammt. [‡] Ráðleggingarnar um skammta eru u.þ.b.: 3 mg/kg/skammt.	

Hámarksskammtur mixtúru, dreifu er 100 mg tvisvar á sólarhring.

Hver einnota skammtapoki inniheldur 100 mg af raltegravíri sem á að blanda í 10 ml af vatni sem gefur endanlegan styrk sem nemur 10 mg/ml (sjá kafla 6.6).

Hitta á lækinn reglulega þar sem aðlaga þarf ISENTRESS skammtinn eftir því sem barnið stækkar.

Önnur lyfjaform og styrkleikar fáanlegir:

ISENTRESS er einnig fáanlegt á 400 mg töfluformi til notkunar hjá fullorðnum, unglingum og börnum sem vega a.m.k. 25 kg og geta gleypst töflu. Fyrir sjúklinga sem eru a.m.k. 25 kg en geta ekki gleypst töflu má íhuga að nota tuggutöflu. Sjá 400 mg töflu og tuggutöflu fyrir viðbótarupplýsingar um skammta.

ISENTRESS er einnig fáanlegt fyrir fullorðna og börn (sem vega a.m.k. 40 kg) sem 600 mg töflur sem gefnar eru sem 1.200 mg einu sinni á dag (tvær 600 mg töflur) hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður eða sjúklingum sem eru veirufræðilega bældir á upphafsmeðferð með ISENTRESS 400 mg tvisvar á dag. Sjá samantekt á eiginleikum lyfsins fyrir 600 mg fyrir viðbótarupplýsingar um skömmtun.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun raltegravírs hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Því skal gæta varúðar við notkun ISENTRESS hjá þessum sjúklingahópi.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungs mikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Öryggi og verkun raltegravírs hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Þess vegna skal gæta varúðar við notkun ISENTRESS hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyfjagjöf

Til inntöku.

ISENTRESS mixtúrukyrni, dreifu má gefa með eða án fæðu (sjá kafla 5.2).

Sjá kafla 6.6 varðandi frekari upplýsingar um blöndun og gjöf mixtúrunnar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Sjúklingum skal bent á að núverandi andretróveirumeðferð lækna ekki HIV og að ekki hefur verið sýnt fram á að hún komi í veg fyrir HIV smit með blóði.

Raltegravír hefur tiltölulegan lágan erfðafræðilegan ónæmisþröskuld. Því skal nota raltegravír samhliða tveimur öðrum virkum andretróveirulyfjum, hvenær sem mögulegt er, til að minnka líkur á veirufræðilegum meðferðarbresti og þróun lyfjaónæmis (sjá kafla 5.1).

Varðandi sjúklinga sem aldrei hafa fengið meðferð áður, takmarkast upplýsingar úr klínískum rannsóknum við notkun raltegravírs ásamt tveimur bakritahemlum (emtricitabíni og tenófovír dísoproxíl fúmarati).

Þunglyndi

Greint hefur verið frá þunglyndi, þ.m.t. sjálfsvígshugleiðingum og -hegðun, sérstaklega hjá sjúklingum með fyrri sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm. Gæta skal varúðar við notkun hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm.

Skert lifrarstarfsemi

Öryggi og verkun raltegravírs hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Því skal gæta varúðar við notkun raltegravírs hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lifrarstarfsemi verður oftár óeðlileg meðan á samsettri andretróveirumeðferð stendur hjá sjúklingum með röskun á lifrarstarfsemi við upphaf meðferðar, þ.m.t. langvinn lifrabólga. Fylgjast skal vel með þessum sjúklingum á hefðbundinn hátt. Ef fram koma vísbendingar um versnun lifrarsjúkdóms hjá slíkum sjúklingum skal íhuga tímabundna eða endanlega stöðvun meðferðar.

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C, sem eru á samsettri andretróveirumeðferð, eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir á lifur.

Beindrep

Þótt orsökina sé talin fjölpætt (þ.m.t. barksteranotkun, áfengisneysla, veruleg ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull), hafa beindrepstilfelli verið tilkynnt, sérstaklega hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa lengi verið á samsettri andretróveirumeðferð. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknis ef þeir fá óþægindi og verki í liði, stífleika í liði eða eiga erfitt með hreyfingar.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV sýktum sjúklingum með verulegan ónæmisbrest, við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar, getur komið fram bólguðsvörun við einkennalausum tækifærissýkingavöldum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Mikilvæg dæmi eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci* (áður þekkt sem *Pneumocystis carinii*). Meta skal öll bólguæinkenni og hefja meðferð þegar þörf krefur.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun, þó er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Sýrubindandi lyf

Samhliða gjöf raltegravírs og sýrubindandi lyfja, sem innihalda ál og magnesíum, leiddi til lækkunar á plasmabéttni raltegravírs. Ekki er mælt með gjöf raltegravírs samhliða sýrubindandi lyfjum sem innihalda ál og/eða magnesíum (sjá kafla 4.5).

Rifampicín

Gæta skal varúðar þegar raltegravír er gefið samhliða öflugum örvum úridínífosfat-glúkúrónósýltransferasa (UGT) 1A1 (t.d. rifampicín). Rifampicín dregur úr plasmabéttni raltegravírs; áhrif þess á verkun raltegravírs eru óþekkt. Hins vegar má íhuga að tvöfalda raltegravír skammt hjá fullorðnum, ef samhliða gjöf með rifampicíni er óhjákvæmileg. Engar upplýsingar liggja fyrir til leiðbeiningar um gjöf raltegravírs ásamt rifampicíni hjá sjúklingum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.5).

Vöðvakvilli og rákvöðvalýsa

Greint hefur verið frá vöðvakvilla og rákvöðvalýsu. Gæta skal varúðar við notkun hjá sjúklingum sem hafa einhvern tíma fengið vöðvakvilla eða rákvöðvalýsu, eða ef einhverjir þættir eru fyrir hendi sem auka líkur á þessum sjúkdómum, þ.m.t. notkun annarra lyfja sem hafa verið tengd þessum sjúkdómum (sjá kafla 4.8).

Alvarleg húðviðbrögð og ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum og hugsanlega lífshættulegum og banvænum viðbrögðum í húð hjá sjúklingum sem notuðu raltegravír, í flestum tilvikum samhliða notkun annarra lyfja sem tengjast þessum viðbrögðum. Meðal þessara tilvika voru Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardrep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis). Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum sem lýstu sér með útbrotum, almennum einkennum og stundum truflun á starfsemi líffæra, þ.m.t. lifrabíln. Ef fram koma merki eða einkenni alvarlegra húðviðbragða eða ofnæmisviðbragða (þ.m.t., en ekki einskorðað við, alvarleg útbrot eða útbrot með hita, almennan lasleika, þreytu, vöðva- eða liðverki, blöðrur, sár í munni, tárubólgu, bjúg í andliti, lifrabólgu, eósíníklafjöld, ofnæmisbjúg) skal hætta tafarlaust notkun raltegravírs og annarra lyfja sem grunur leikur á að valdi viðbrögðunum. Fylgjast skal með klínísku ástandi, þ.m.t. amínótransferasa í lifur, og hefja viðeigandi meðferð. Dráttur á stöðvun meðferðar með raltegravír eða öðrum lyfjum, sem grunur leikur á að valdi viðbrögðunum, eftir að alvarleg útbrot koma fram, getur leitt til lífshættulegra viðbragða.

Útbrot

Útbrot voru algengari hjá meðferðarreyndum sjúklingum, sem fengu meðferð sem innihélt raltegravír og darúnavír, samanborið við sjúklinga sem fengu raltegravír án darúnavírs eða darúnavír án raltegravírs (sjá kafla 4.8).

Frúktósi

Lyfið inniheldur allt að 0,5 mg af frúktósa í hverjum skammtapoka. Frúktósi getur valdið tannskemmdum.

Súkrósi

Lyfið inniheldur allt að 4,7 mg af súkrósa í hverjum skammtapoka.

Súkrósi getur skemmt tennur.

Sjúklingar með arfgengt frúktósaþöpol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrósa-ísómaltaþurrð, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

Sorbitól

Lyfið inniheldur allt að 1,5 mg af sorbitóli (E 420) í hverjum skammtapoka.

Sorbitól í lyfjum til inntöku getur haft áhrif á aðgengi annarra lyfja til inntöku sem tekin eru inn samhliða.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

In vitro rannsóknir benda til þess að raltegravír sé ekki hvarfefni cytókróm P450 (CYP) ensímanna, hamli ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A, hamli ekki úridíndífosfat (UDP)-glúkúrónósýltransferösum (UGT) 1A1 og 2B7, örvi ekki CYP3A4 og hamli ekki P-glykóprótein miðluðum flutningi. Á grundvelli þessara upplýsinga er ekki búist við að raltegravír hafi áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni þessara ensíma eða P-glykópróteins.

Samkvæmt *in vitro* og *in vivo* rannsóknum fer brotthvarf raltegravírs að mestu fram með umbrotum fyrir tilstilli UGT1A1 miðlaðrar glúkúröntengingar.

Talsverður breytileiki á lyfjahvörfum raltegravírs kom fram milli sjúklinga og einnig hjá sama sjúklingi.

Áhrif raltegravírs á lyfjahvörf annarra lyfja

Í rannsóknum á milliverkunum hafði raltegravír ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf etravírins, maravírocs, tenófóvír dísoproxíl fúmarats, getnaðarvarnarlyfja með hormónum, metadons, mídazólams eða boceprevírs.

Í nokkrum rannsóknum kom í ljós að samhliða gjöf raltegravírs með darúnavíri dró lítilsháttar úr plasmabéttni darúnavírs, en ástæða þeirra áhrifa er ekki þekkt. Samt sem áður virðast áhrif raltegravírs á plasmabéttni darúnavírs ekki vera klínískt mikilvæg.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf raltegravírs

Þar eð raltegravír er einkum umbrotið fyrir tilstilli UGT1A1, skal gæta varúðar þegar raltegravír er gefið samhliða öflugum örvum UGT1A1 (s.s. rifampicíni). Rifampicín dregur úr plasmabéttni raltegravírs; áhrif þess á verkun raltegravírs eru óþekkt. Hins vegar má íhuga að tvöfalda raltegravír skammt hjá fullorðnum, ef samhliða gjöf með rifampicíni er óhjákvæmileg. Engar upplýsingar liggja fyrir til leiðbeiningar um samhliða gjöf raltegravírs og rifampicíns hjá sjúklingum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.4). Áhrif annarra öflugra ensíma sem umbrjóta lyf, svo sem fenýtóíns og fenóbarbítals, á UGT1A1 eru ekki þekkt. Nota má örva sem eru ekki eins öflugir (t.d. efavírenz, nevirapín, etravírín, rifabútín, glúkórtikóíða, jóhannesarjurt (*hypericum perforatum*), píóglítasón) með ráðlögðum skammti af raltegravír.

Samhliða gjöf raltegravírs og lyfja sem vitað er að eru öflugir hemlar UGT1A1 (t.d. atazanavír) getur aukið plasmabéttni raltegravírs. UGT1A1 hemlar, sem eru ekki eins öflugir (svo sem indinavír og saquinavír), geta einnig aukið plasmabéttni raltegravírs en í minna mæli miðað við atazanavír. Auk þess getur tenófóvír dísoproxíl fúmarat aukið plasmabéttni raltegravírs, þótt ástæða þeirra áhrifa sé ekki þekkt (sjá töflu 3). Í klínískum rannsóknum notaði stór hluti sjúklinga atazanavír og/eða tenófóvír dísoproxíl fúmarat, en bæði eru lyf sem auka plasmabéttni raltegravírs, í bestu grunnmeðferð. Öryggismynstur sem sást hjá sjúklingum sem notuðu atazanavír og/eða tenófóvír dísoproxíl fúmarat var almennt svipað öryggismynstri hjá sjúklingum sem notuðu ekki þessi lyf. Því er skammtaöðlögum ekki nauðsynleg.

Samhliða gjöf raltegravírs og sýrubindandi lyfja sem innihalda tvígildar málmatjónir getur skert frásog raltegravírs vegna klóbíndingar sem leiðir til lækkunar á plasmabéttni raltegravírs. Taka sýrubindandi lyfs sem inniheldur ál og magnesíum innan 6 klst. eftir gjöf raltegravírs lækkaði verulega plasmabéttni raltegravírs. Þess vegna er ekki mælt með samhliða gjöf raltegravírs og lyfja sem innihalda ál og/eða magnesíum. Samhliða gjöf raltegravírs og sýrubindandi kalsíumkarbónats lækkar plasmabéttni raltegravírs þó er þessi milliverkun ekki talin hafa klíníska þýðingu. Þess vegna er ekki þörf á skammtaöðlögum þegar raltegravír er gefið samhliða sýrubindandi lyfjum sem innihalda karlsíumkarbónat.

Samhliða gjöf raltegravírs með öðrum lyfjum sem hækka sýrustig (pH) í maga (t.d. ómeprazól og famótídín) getur hraðað frásogi raltegravírs og leitt til aukinnar plasmabéttni raltegravírs (sjá töflu 3). Öryggi hjá undirhópum sjúklinga sem tóku prótónpumpuhemla eða H₂-blokka í 3. stigs rannsóknum var sambærilegt og hjá þeim sem tóku ekki þessi sýrubindandi lyf. Því þarf ekki að aðlaga skammta við samhliða notkun með prótónpumpuhemlum eða H₂-blokkum.

Allar rannsóknir á milliverkunum voru gerðar hjá fullorðnum.

Tafla 3

Upplýsingar um milliverkanir á lyfjahvörf

Lyf, flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (orsök, ef þekkt)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
--	--	--

Lyf, flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (orsök, ef þekkt)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
ANDRETRÓVEIRULYF		
<i>Próteasahemlar</i>		
atazanavír/ritónavír (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↑ 41% raltegravír C _{12klst} ↑ 77% raltegravír C _{max} ↑ 24% (UGT1A1 hömlun)	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt.
tipranavír/ritónavír (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↓ 24% raltegravír C _{12klst} ↓ 55% raltegravír C _{max} ↓ 18% (UGT1A1 virkjun)	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt.
<i>Bakritahemlar sem ekki eru nukleósíð (NNRTI)</i>		
efavírenz (raltegravír 400 mg í einum skammti)	raltegravír AUC ↓ 36% raltegravír C _{12klst} ↓ 21% raltegravír C _{max} ↓ 36% (UGT1A1 virkjun)	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt.
etravírín (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↓ 10% raltegravír C _{12 klst} ↓ 34% raltegravír C _{max} ↓ 11% (UGT1A1 virkjun) etravírín AUC ↑ 10% etravírín C _{12 klst} ↑ 17% etravírín C _{max} ↑ 4%	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt eða etravírín skammt.
<i>Núkleósíð/núkleótíð bakritahemlar</i>		
tenófóvír dísoproxíl fúmarat (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↑ 49% raltegravír C _{12klst} ↑ 3% raltegravír C _{max} ↑ 64% (orsök milliverkunar óþekkt) tenófóvír AUC ↓ 10% tenófóvír C _{24 klst} ↓ 13% tenófóvír C _{max} ↓ 23%	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt eða tenófóvír dísoproxíl fúmarat skammt.
<i>CCR5 hemlar</i>		
maravíroc (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↓ 37% raltegravír C _{12 klst} ↓ 28% raltegravír C _{max} ↓ 33% (orsök milliverkunar óþekkt) maravíroc AUC ↓ 14% maravíroc C _{12 klst} ↓ 10% maravíroc C _{max} ↓ 21%	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt eða maravíroc skammt.
LYF VIÐ LIFRARBÓLGU C VEIRUSÝKINGU		
<i>NS3/4A próteasahemlar</i>		
boceprevír (raltegravír 400 mg í einum skammti)	raltegravír AUC ↑ 4% raltegravír C _{12 klst} ↓ 25% raltegravír C _{max} ↑ 11% (orsök milliverkunar óþekkt)	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt eða boceprevír skammt.

Lyf, flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (orsök, ef þekkt)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
SÝKLALYF		
<i>Lyf við mycobakteríum</i>		
rifampicín (raltegravír 400 mg í einum skammti)	raltegravír AUC ↓ 40% raltegravír C _{12klst} ↓ 61% raltegravír C _{max} ↓ 38% (UGT1A1 virkjun)	Rifampicín lækkar plasmabéttni raltegravírs. Ef samhliða gjöf með rifampicíni er óhjákvæmileg má íhuga að tvöfalda raltegravír skammtinn (sjá kafla 4.4).
RÓANDI LYF		
mídazólám (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	mídazólám AUC ↓ 8% mídazólám C _{max} ↑ 3%	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt eða mídazólám skammt. Þessar niðurstöður benda til þess að raltegravír sé hvorki örvi né hemill CYP3A4, og að raltegravír muni því væntanlega ekki hafa áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni CYP3A4.
SÝRUBINDANDI LYF SEM INNIHALDA MÁLMKATJÓNIR		
sýrubindandi lyf sem innihalda ál og magnesíumhýdroxíð (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↓ 49% raltegravír C _{12 klst.} ↓ 63% raltegravír C _{max} ↓ 44% <u>2 klst. fyrir gjöf raltegravírs</u> raltegravír AUC ↓ 51% raltegravír C _{12 klst.} ↓ 56% raltegravír C _{max} ↓ 51% <u>2 eftir gjöf raltegravírs</u> raltegravír AUC ↓ 30% raltegravír C _{12 klst.} ↓ 57% raltegravír C _{max} ↓ 24% <u>6 klst. fyrir gjöf raltegravírs</u> raltegravír AUC ↓ 13 % raltegravír C _{12 klst.} ↓ 50 % raltegravír C _{max} ↓ 10 % <u>6 klst. eftir gjöf raltegravírs</u> raltegravír AUC ↓ 11 % raltegravír C _{12 klst.} ↓ 49 % raltegravír C _{max} ↓ 10 % (klóbinding málmkatjóna)	Sýrubindandi lyf sem innihalda ál og magnesíum lækka plasmabéttni raltegravírs. Ekki er mælt með gjöf raltegravírs samhliða sýrubindandi lyfjum sem innihalda ál og/eða magnesíum.
sýrubindandi lyf sem innihalda kalsíumkarbónat (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↓ 55% raltegravír C _{12 klst.} ↓ 32% raltegravír C _{max} ↓ 52 (klóbinding málmkatjóna)	Ekki þörf á að aðlaga raltegravír skammt.

Lyf, flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (orsök, ef þekkt)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
AÐRAR MÁLMKATJÓNIR		
Járnsölt	Gert ráð fyrir: raltegravír AUC ↓ (klóbinding málmkatjóna)	Gert er ráð fyrir að gjöf samhliða járnsöltum dragi úr plasmagildi raltegravírs; taka járnsalta a.m.k. tveimur klst. fyrir/eftir gjöf raltegravírs getur takmarkað þessi áhrif.
H2 BLOKKAR OG PRÓTÓNUPUMPUHEMLAR		
omeprazól (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↑ 97% raltegravír C _{12 klst} ↑ 24% raltegravír C _{max} ↑ 51% (aukinn leysanleiki)	Skammtaaðlögun raltegravírs óþörf.
famótidín (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	raltegravír AUC ↑ 44% raltegravír C _{12 klst} ↑ 6% raltegravír C _{max} ↑ 60% (aukinn leysanleiki)	Skammtaaðlögun raltegravírs óþörf.
HORMÓNA-GETNAÐARVARNARLYF		
Ethinýl Estradíól Norelgestromin (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	Ethinýl Estradíól AUC ↓ 2% Ethinýl Estradíól C _{max} ↑ 6% Norelgestromin AUC ↑ 14% Norelgestromin C _{max} ↑ 29%	Ekki þörf á aðlögun raltegravír skammts eða skammts getnaðarvarnarlyfja með hormónum (sem byggja á estrógeni og/eða prógesteróni)
VERKJALYF AF ÓPIUMFLOKKI		
metadon (raltegravír 400 mg tvisvar á dag)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Ekki þörf á aðlögun raltegravír skammts eða metadon skammts.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun raltegravír mixtúrukyrnis, dreifu á meðgöngu. Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun raltegravír 400 mg tvisvar á dag á fyrsta þriðjungi meðgöngu (yfir 1.000 þunganir í framskyggnu eftirliti) sem benda ekki til eiturvekana sem valdi vansköpunum.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun raltegravír 400 mg tvisvar á dag á öðrum og/eða síðasta þriðjungi meðgöngu (300-1.000 þunganir í framskyggnu eftirliti) sem benda ekki til aukinnar hættu á eiturvekunum á fóstur/nýbura.

Raltegravír mixtúrukyrni, dreifu á aðeins að nota á meðgöngu ef ætlaður ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstur. Sjá kafla 4.2 fyrir ráðleggingar um skömmtun.

Skráning andretróveirumeðferðar á meðgöngu

Settur hefur verið á fót gagnagrunnur fyrir skráningu upplýsinga um andretróveirumeðferð á meðgöngu til þess að fylgjast með sjúklingum, sem hafa óviljandi fengið raltegravír á meðgöngu, með tilliti til afdrifa móður og fósturs. Læknar eru hvattir til að skrá sjúklinga í þennan gagnagrunn.

Þegar ákvörðun er tekin um að nota andretróveirulyf til meðferðar við HIV-sýkingu hjá þunguðum konum og um leið að minnka hættu á HIV-smiti til nýburans skal það vera almenn regla að taka tillit til upplýsinga úr dýrarannsóknnum og til klínískrar reynslu hjá þunguðum konum við mat á öryggi fóstursins.

Brjóstagjöf

Raltegravír/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk í þeim mæli að gera má ráð fyrir áhrifum á börn sem eru á brjósti. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að raltegravír/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi komu fram í rannsóknum hjá karlkyns og kvenkyns rottum við skammta allt að 600 mg/kg/sólarhring, sem leiddi til 3-falt meiri útsetningar en við ráðlagða skammta hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Greint hefur verið frá sundli hjá sumum sjúklingum meðan á meðferð stóð, þar sem raltegravír var hluti af meðferðinni. Sundl getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í slembiröðuðum klínískum rannsóknum var raltegravír 400 mg gefið tvisvar sinnum á dag í samsetningu með fastri eða bestu bakgrunnsmeðferðaráætlun handa fullorðnum sem ekki höfðu fengið meðferð áður (N=547) og fullorðnum sem voru meðferðarreindir (N=462) í allt að 96 vikur. Auk þess fékk 531 fullorðinn sem ekki hafði fengið meðferð áður raltegravír 1.200 mg einu sinni á dag ásamt emtricitabíni og tenófóvír dísoproxíl fúmarati í allt að 96 vikur. Sjá kafla 5.1.

Aukaverkanirnar sem oftast var greint frá á meðan á meðferð stóð voru höfuðverkur, ógleði og kviðverkur. Alvarleg aukaverkun sem oftast var greint frá var ónæmisendurvirkjunarheilkenni (immune reconstitution syndrome) og útbrot. Hlutfall þeirra sem hættu á raltegravíri í klínískum rannsóknum vegna aukaverkana var 5% eða lægra.

Í sjaldgæfum tilvikum var greint frá rákðövalýsu sem alvarlegri aukaverkun við notkun raltegravírs 400 mg tvisvar á dag eftir markaðssetningu.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir, sem rannsóknarlæknar töldu tengjast raltegravír (einu sér eða samhliða annarri andretróveirumeðferð), sem og aukaverkanir sem komu fram eftir markaðssetningu, eru taldar upp hér fyrir neðan, flokkaðar eftir líffærum. Tíðnin er flokkuð þannig: algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir Raltegravír (eitt sér eða samhliða annarri andretróveirumeðferð)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sjaldgæfar	kynfæraherpes, hárslíðursbólga, maga- og garnabólga, áblásturssótt, sýkingar af völdum herpes veiru, ristill, influensa, graftarkýli í eitlum, frauðvörtur (molluscum contagiosum), nefkoksbólga, sýkingar í efri hluta öndunarvegna
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Sjaldgæfar	totuvarta á húð (skin papilloma)

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir Raltegravír (eitt sér eða samhliða annarri andretróveirumeðferð)
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	blóðleysi, járnskortsblóðleysi, verkir í eitlum, eitlastækkanir, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	ónæmisendurvirkjunarheilkenni (immune reconstitution syndrome), lyfjaofnæmi, ofnæmi
Efnaskipti og næring	Algengar	minnkuð matarlyst
	Sjaldgæfar	kröm (cachexia), sykursýki, blóðfituröskun, hækkun kólesteróls í blóði, blóðsykurshækkun, blóðfituhækkun, óeðlilega mikil matarlyst, aukin matarlyst, ofþorsti, truflun á fitumyndun
Geðræn vandamál	Algengar	óeðlilegir draumar, svefnleysi, martraðir, óeðlileg hegðun, þunglyndi
	Sjaldgæfar	geðraskanir, sjálfsvígstilraunir, kvíði, ruglástand, geðdeyfð, alvarlegt þunglyndi, svefntruflanir (middle insomnia), breyting á skapi, felmturskast, svefntruflanir, sjálfsvígshugsanir, sjálfsvígshegðun (sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um geðsjúkdóma)
Taugakerfi	Algengar	sundl, höfuðverkur, skynhreyfiofyrirbætur
	Sjaldgæfar	minnisleysi, miðtaugarþvingun í úlnliðsgöngum (carpal tunnel syndrome), vitsmunaleg skerðing, athyglisröskun, stöðubundið sundl, bragðtruflun, svefnsækni, minna skynnæmi, svefnhöfði, minnisskerðing, mígreni, útlægur taugakvilli, náladofi, svefnþrungi, spennuhöfuðverkur, skjálfti, lítil gæði svefns
Augu	Sjaldgæfar	sjónskerðing
Eyru og vöndurhúsi	Algengar	svimi
	Sjaldgæfar	eyrnasuð
Hjarta	Sjaldgæfar	hjartsláttarónot, gúlshægsláttur (sinus bradycardia) aukaslög frá sleglum
Æðar	Sjaldgæfar	hitasteypur, háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar	raddtruflun, blóðnasir, nefstífla
Meltingarfæri	Algengar	uppbemba, kviðverkir, niðurgangur, vindgangur, ógleði, uppköst, meltingartruflun
	Sjaldgæfar	magabólga, óþægindi í kvið, verkir í efri hluta kviðar, eymsli í kvið, óþægindi í endaparmi og endaparmsopi, hægðatregða, munnþurrkur, óþægindi undir bringspöllum, skeifugarnarbólga með fleiðrum, ropi, vélindabakflæðissjúkdómur, tannholdsbólga, tungubólga, sársauki við kyngingu, bráð brisbólga, sár í meltingarvegi (peptic ulcer), blæðing frá endaparmi
Lifur og gall	Sjaldgæfar	lifrabólga, fituhrönnun í lifur, lifrabólga vegna áfengisneyslu, lifrabilun
Húð og undirhúð	Algengar	útbrot

skal varúðar við notkun hjá sjúklingum sem hafa einhvern tíma fengið vöðvakvilla eða rákvöðvalýsu eða ef einhverjir þættir eru fyrir hendi sem auka líkur á þessum sjúkdómum, þ.m.t. notkun annarra lyfja sem hafa verið tengd þessum sjúkdómum (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá beindrepstilvikum, sérstaklega hjá sjúklingum með almennt þekkta áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm, eða hafa lengi verið á samsettri meðferð með andretróveirulyfjum. Tíðni þessa er óþekkt (sjá kafla 4.4).

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsnæmis lifrabólga), þó er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Fyrir hverja af eftirfarandi klínískum aukaverkunum var a.m.k. eitt alvarlegt tilvik: kynfæraáblástur, blóðleysi, ónæmisendurvirkjunarheilkenni, þunglyndi, geðraskanir, sjálfsvígstilraunir, magabólga, lifrabólga, nýrnabilun, óviljandi of stór skammtur.

Í klínískum rannsóknum á meðferðarreynendum sjúklingum voru útbrot, óháð orsök, algengari hjá sjúklingum sem fengu meðferð sem innihélt raltegravír og darúnavír, samanborið við sjúklinga sem fengu raltegravír án darúnavírs eða darúnavír án raltegravírs. Tíðni útbrot sem rannsakandi taldi meðferðartengd var svipuð í hópunum. Tíðni útbrot að teknu tilliti til útsetningar (af öllum orsökum) var 10,9 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu meðferð sem innihélt raltegravír og darúnavír, 4,2 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu raltegravír án darúnavírs og 3,8 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu darúnavír án raltegravírs, en tíðni lyfjatengdra útbrot var 2,4 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu meðferð sem innihélt raltegravír og darúnavír, 1,1 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu raltegravír án darúnavírs, og 2,3 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu darúnavír án raltegravírs. Útbrot sem sáust í klínískum rannsóknum voru væg til miðlungs mikil og leiddu ekki til þess að hætta þyrfti meðferð (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem einnig eru með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veirusýkingu.

Í klínískum rannsóknum voru 79 sjúklingar sem einnig voru með lifrabólgu B sýkingu, 84 einnig með lifrabólgu C sýkingu og 8 sjúklingar sem voru með bæði lifrabólgu B og C sýkingu sem voru meðhöndlaðir með raltegravíri í samsetningu með öðrum lyfjum við HIV-1. Almennt var öryggismynstur raltegravírs hjá sjúklingum sem voru einnig með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veirusýkingu, svipað og hjá þeim sem voru ekki með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veirusýkingu, þó tíðni óeðlilegra gilda AST og ALT hafi verið dálítið hærri í undirhópi þeirra sem voru einnig með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veirusýkingu.

Annars stigs frávík eða frávík á hærri stigi í niðurstöðum blóðrannsókna, sem sýndu versnun miðað við upphafsgildi AST, ALT eða heildarbilirúbíns, komu fram í viku 96 hjá 29% (AST), 34% (ALT) og 13% (heildarbilirúbín) meðferðarreynindra sjúklinga sem voru með lifrabólgu og voru meðhöndlaðir með raltegravír, samanborið við 11%, 10% og 9%, talið upp í sömu röð, hjá öllum öðrum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með raltegravír. Annars stigs frávík eða frávík á hærri stigi í niðurstöðum blóðrannsókna sem sýndu versnun miðað við upphafsgildi AST, ALT eða heildarbilirúbíns komu fram í viku 240 hjá 22% (AST), 44% (ALT) og 17% (heildarbilirúbín) sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð áður, sem voru með lifrabólgu og voru meðhöndlaðir með raltegravír, samanborið við 13%, 13% og 5%, talið upp í sömu röð, hjá öllum öðrum sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með raltegravír.

Börn

Börn og unglingar 2 til 18 ára

Raltegravír var rannsakað hjá 126 HIV-1 sýktum börnum og unglingum á aldrinum 2 til 18 ára, sem höfðu fengið andretróveirumeðferð áður, í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum í

IMAACT P1066 (sjá kafla 5.1 og 5.2). Af þessum 126 sjúklingum fengu 96 ráðlagðan skammt af raltegravír.

Hjá þessum 96 börnum og unglingum var tíðni, tegund og alvarleiki lyfjatengdra aukaverkana til loka 48. viku sambærilegur við það sem sást hjá fullorðnum.

Einn sjúklingur fékk 3. stigs lyfjatengdar klínískar aukaverkanir, skynhreyfiofþvirkni, óeðlileg hegðun og svefnleysi; einn sjúklingur fékk 2. stigs alvarleg lyfjatengd ofnæmisútbrot.

Hjá einum sjúklingi komu fram 4. stigs lyfjatengd frávik á niðurstöðum rannsókna á AST og 3. stigs frávik á ALT, sem voru álitin alvarleg.

Ungbörn og smábörn frá 4 vikna upp að 2 ára

Raltegravír var líka rannsakað hjá 26 HIV-1 sýktum ungbörnum og smábörnum frá 4 vikna upp að 2 ára, í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum í IMAACT P1066 (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Hjá þessum 26 ungbörnum og smábörnum var tíðni, tegund og alvarleiki lyfjatengdra aukaverkana til loka 48. viku sambærilegur við það sem sást hjá fullorðnum.

Einn sjúklingur fékk 3. stigs alvarleg lyfjatengd ofnæmisútbrot sem leiddu til þess að meðferð var hætt.

Nýburar útsettir fyrir HIV-1

Í IMPAACT P1110 (sjá kafla 5.2) voru ungbörn gjaldgeng eftir a.m.k. 37 vikna meðgöngu og sem voru a.m.k. 2 kg. Sextán (16) nýburar fengu 2 skammta af Isentress fyrstu 2 vikurnar eftir fæðingu og 26 nýburar fengu dagsskammt í 6 vikur. Öllum var fylgt eftir í 24 vikur. Engar lyfjatengdar klínískar aukaverkanir komu fram en þrjár lyfjatengdar aukaverkanir sem komu fram í rannsóknaniðurstöðum (eitt 4. stigs tilvik skammvinnrar dauðkyrningafæðar hjá einstaklingi á meðferð sem innihélt zidovudín til að fyrirbyggja smit frá móður til barns og tvö tilvik hækkaðs bilirúbíns (eitt 1. stigs og eitt 2. stigs) sem voru ekki talin alvarleg og kröfðust ekki sérstakrar meðferðar).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar sértækar upplýsingar liggja fyrir um meðferð við ofskömmtnun raltegravírs.

Í tilfelli ofskömmtnunar er rétt að beita hefðbundnum stuðningsúrræðum við ofskömmtnun, t.d. fjarlægja lyfjaleifar sem ekki hafa frásogast úr meltingarveginum, hafa klínískt eftirlit með sjúklingnum (þ.m.t. taka hjartalínurits) og hefja stuðningsmeðferð ef nauðsyn krefur. Taka skal tillit til þess að raltegravír er á formi kalíumsalts í klínískri notkun. Ekki er vitað að hve miklu leyti er hægt að fjarlægja raltegravír með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til altækrar notkunar, integrasahemlar, ATC flokkur: J05AJ01.

Verkunarháttur

Raltegravír er hemill á flutning við samþættingu strengja (integrase strand transfer inhibitor) sem virkar gegn HIV-veirunni (HIV-1). Raltegravír hamlar hvatavirkni integrasaensímsins, sem er HIV-kóðað ensím og nauðsynlegt til fjölföldunar veirunnar. Hömlun integrasaensíms kemur í veg fyrir umritun eða flutning HIV-erfðamengis yfir í erfðamengi hýsilfrumu. Þegar samþætting HIV-erfðamengja tekst ekki geta þau ekki stjórnað myndun nýrra sýkjandi veiruhluta, þannig að hömlun á samþættingu kemur í veg fyrir útbreiðslu veirusýkingarinnar.

Veiruhamlandi virkni *in vitro*

Raltegravírbéttinn 31 ± 20 nM leiddi til 95% hömlunar (IC_{95}) á HIV-1 afritun (miðað við ómeðhöndlaðar veirusýktar frumur í ræktun) í ræktuðum T-eitilfrumum úr mönnum, sem sýktar höfðu verið með HIV-1 veiruafrigði H9IIIB sem hafði verið aðlagð að frumulínunni (cell-line adapted). Jafnframt reyndist raltegravír hamla veiruafrifun í frumuræktun einkjarna, mítógen-virkjaðra hnattkjarnafrumna úr mannaþróði, sem sýktar voru með ýmsum, aðallega klínískt einangruðum HIV-1 veirum, þ.m.t. einangruðum veirum frá 5 undirtegundum sem ekki voru af B-tegund og stofnum sem voru ónæmir fyrir bakritahemlum og próteasahemlum. Í einnar lotu sýkingarmælingu (single-cycle infection assay), hamlaði raltegravír sýkingu af völdum 23 einangraðra HIV-stofna þar á meðal 5 undirtegunda sem ekki voru af B-tegund og 5 CRF (circulating recombinant forms) með IC_{50} gildi frá 5 til 12 nM.

Ónæmi

Flestar veirur, sem einangraðar voru frá sjúklingum sem raltegravír verkaði ekki á, voru með ónæmi fyrir raltegravíri á háu stigi, vegna tveggja eða fleiri integrasastökkbreytinga. Flestar þeirra höfðu mynstur stökkbreytingar á amínósýru 155 (N155 breyttist í H), amínósýru 148 (Q148 breyttist í H, K eða R) eða amínósýru 143 (Y143 breyttist í H, C, eða R), ásamt einni eða fleiri integrasastökkbreytingum til viðbótar (t.d., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mynstur stökkbreytinga minnkar næmi veira fyrir raltegravíri og viðbót annarra stökkbreytinga leiðir til enn minna næmis fyrir raltegravíri. Þættir, sem drógu úr líkum á ónæmismyndun, voru minna veirumagn við upphaf meðferðar og gjöf annarra virkra andretróveirulyfja. Stökkbreytingar sem valda ónæmi fyrir raltegravíri valda almennt einnig ónæmi fyrir elvitegravíri sem er hemill á flutning við samþættingu strengja. Stökkbreytingar á amínósýru 143 valda meira ónæmi fyrir raltegravíri en elvitegravíri og E92Q stökkbreytingin veldur meira ónæmi fyrir elvitegravíri en raltegravíri. Veirur með stökkbreytingu á amínósýru 148 ásamt einni eða fleiri öðrum stökkbreytingum sem valda ónæmi fyrir raltegravíri geta einnig verið klínískt marktækt ónæmar fyrir dolutegravíri.

Klínísk reynsla

Vísbendingin um verkun raltegravírs var byggð á greiningum á niðurstöðum eftir 96 vikur úr tveimur slembiröðuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknnum með lyfleysu (BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2, rannsóknaráætlanir 018 og 019) hjá HIV-1 sýktum fullorðnum sjúklingum sem höfðu fengið andretróveirumeðferð áður og greiningu upplýsinga, eftir 240 vikur, úr slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með virku efni (STARTMRK, rannsóknaráætlun 021) hjá HIV-1 sýktum fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið andretróveirumeðferð áður.

Verkun

Meðferðarreyndir fullorðnir sjúklingar

Í BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2 (fjölsætra, slembiráðaðar, tvíblindar, lyfleysustýrðar rannsóknir) var lagt mat á öryggi og virkni andretróveiruverkunar raltegravír 400 mg tvisvar á dag miðað við lyfleysu í samhliða meðferð með bestu grunnmeðferð hjá HIV-sýktum sjúklingum, 16 ára og eldri, sem höfðu staðfest lyfjaónæmi fyrir að minnsta kosti einu lyfi í hverjum lyfjaflokki þriggja andretróveiru-lyfjaflokka: núkleósíð hliðstæðu bakritahemla, bakritahemla sem ekki eru núkleósíð og próteasahemla (NRTI, NNRTI, PI). Fyrir slembiröðun var besta grunnmeðferð valin af rannsóknaraðilanum og byggðist hún á fyrri meðferðarsögu sjúklingsins, sem og mælingum á arfgerðar- og svipgerðarveiruónæmi við upphaf meðferðar.

Lýðfræðilegar upplýsingar (kyn, aldur og kynstofn) sjúklinga og grunnlínueiginleikar voru sambærilegir milli hópsins, sem fékk raltegravír 400 mg tvisvar á dag, og lyfleysuhópsins. Miðgildi fjölda andretróveirulyfja, sem sjúklingar höfðu notað áður, var 12 lyf og miðgildi meðferðartíma var 10 ár. Miðgildi fjölda andretróveirulyfja sem voru notuð í bestu grunnmeðferð var 4 lyf.

Niðurstöður greininga í 48. og 96. viku

Endanlegar niðurstöður (48. og 96. viku) varðandi sjúklinga á ráðlögðum skammti af raltegravír (400 mg tvisvar á dag), úr BENCHMRK 1- og BENCHMRK 2-rannsóknunum báðum til samans, eru sýndar í töflu 4.

Tafla 4

Niðurstöður varðandi verkun í 48. og 96. viku

BENCHMRK 1 og 2 sameinaðar	Vika 48		Vika 96	
	Raltegravír 400 mg tvisvar á dag + besta grunn- meðferð (N = 462)	Lyfleysa + besta grunn- meðferð (N = 237)	Raltegravír 400 mg tvisvar á dag + besta grunn- meðferð (N = 462)	Lyfleysa + besta grunn- meðferð (N = 237)
Kennistærð				
Hlutfall HIV-RNA < 400 eintök/ml (95% CI)				
Allir sjúklingar [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100.000 eintök/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 eintök/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 og ≤ 200 frumur/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 frumur/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
GSS [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 og hærri	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Prósent HIV-RNA < 50 eintök/ml (95% CI)				
Allir sjúklingar [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100.000 eintök/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 eintök/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 og ≤ 200 frumur/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 frumur/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
GSS [§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 og hærri	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Meðal CD4 breyting (95% CI), frumur/mm³				
Allir sjúklingar [‡]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100.000 eintök/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 eintök/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4 fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 og ≤ 200 frumur/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 frumur/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
GSS [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 og hærri	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Það taldist meðferðarrestur ef sjúklingur lauk ekki þátttöku í rannsókninni: Sjúklingar, sem hættu meðferð of snemma, eru skilgreindir með meðferðarrest eftir það. Fjöldi (%) sjúklinga sem svöruðu meðferð og 95% öryggismörk.

[‡] Við greiningu eftir forspárþáttum, var veirufraeðilegur restur yfirfærður (carried forward) fyrir hundradshluta < 400 og 50 eintök/ml. Upphafsgildi var yfirfært (baseline-carry-forward) við útreikning á meðalbreytingu CD4, þegar um veirufraeðilegan rest var að ræða.

[§] Arfgerðarnæmnistig (Genotypic Sensitivity Score (GSS)) var skilgreint sem heildarfjöldi andréttróveirulyfa til inntöku notuð í bestu grunnmeðferð, þar sem veirur einangraðar frá sjúklingi sýndu arfgerðarnæmi byggt á arfgerðarónæmisprófi. Notkun enfúvirtíðs í bestu grunnmeðferð hjá enfúvirtíð-óreyndum sjúklingum var talið sem eitt virkt lyf í bestu grunnmeðferð. Á sama hátt var darúnavír notkun í bestu grunnmeðferð hjá darúnavír-óreyndum sjúklingum talið sem eitt virkt lyf í bestu grunnmeðferð.

Raltegravír náði fram veirufraðilegri svörun (notuð var nálgunin meðferð hætt of snemma = meðferðarrestur) á HIV-RNA < 50 eintök/ml hjá 61,7% sjúklinga í 16. viku, hjá 62,1% sjúklinga í 48. viku og hjá 57,0% sjúklinga í 96. viku. Hjá sumum sjúklingum jókst veirumagn á ný (viral rebound) á milli 16. og 96. viku. Þættir tengdir við meðferðarrest voru meðal annars há upphafsgildi veirumagns og besta grunnmeðferð sem ekki innihélt að minnsta kosti eitt öflugt virkt lyf.

Skipt yfir í raltegravír

SWITCHMRK 1 og 2 rannsóknirnar (rannsóknaráætlanir 032 og 033) mátu HIV-1 sýkta sjúklinga sem fengu hamlandi (skimun HIV RNA < 50 eintök/ml; stöðug meðferðaráætlun > 3 mánuðir) meðferð með lopinavíri 200 mg (+) ritonavíri 50 mg, 2 töflur tvisvar á dag, ásamt að minnsta kosti 2 bakritahemlum. Þeim var slembiraðað 1:1 til að halda áfram á lopinavíri (+) ritonavíri, 2 töflur tvisvar á dag, (n=174 og n=178, talið í sömu röð) eða lopinavíri (+) ritonavíri var skipt út fyrir raltegravír 400 mg tvisvar á dag (n=174 og n=176, talið í sömu röð). Sjúklingar sem höfðu sögu um veirufraðilegan meðferðarrest voru ekki útilokaðir frá þátttöku og fjöldi fyrri andretróveirumeðferða var ekki takmarkaður.

Þessar rannsóknir voru stöðvaðar eftir greiningu á aðalendapunkti verkunar í 24. viku vegna þess að þær sýndu ekki fram á jafngildi (non-inferiority) raltegravírs samanborið við lopinavír (+) ritonavír. Í 24. viku í báðum rannsóknum hélst hömlun á HIV RNA minna en 50 eintök/ml hjá 84,4% í raltegravír hópnum samanborið við 90,6% í lopinavír (+) ritonavír hópnum, (þeir sem ekki luku rannsókn = meðferðarrestur). Sjá kafla 4.4 ef þörf er á að gefa raltegravír ásamt tveimur öðrum virkum efnum.

Fullorðnir sjúklingar sem ekki hafa fengið andretróveirumeðferð áður

Í STARTMRK (fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með virku efni) var lagt mat á öryggi og andretróveiruvirkni raltegravír 400 mg tvisvar á dag miðað við 600 mg efavírenz fyrir svefn, ásamt emtrícítabíni (+) tenófóvír dísoproxíl fúmarati hjá HIV-sýktum sjúklingum, sem ekki höfðu fengið meðferð áður, með HIV RNA > 5.000 eintök/ml. Slembiröðun var lagskipt eftir HIV RNA-gildi (≤50.000 eintök/ml og > 50.000 eintök /ml) við skimun og eftir lifrabólgu B eða C mótefnastöðu (jákvætt eða neikvætt).

Lýðfræðilegar upplýsingar (kyn, aldur og kynstofn) sjúklinga og eiginleikar við upphaf meðferðar voru sambærilegir milli hópsins sem fékk raltegravír 400 mg tvisvar á dag og hópsins sem fékk 600 mg efavírenz fyrir svefn.

Niðurstöður greininga í 48. og 240. viku

Með tilliti til aðalendapunkts verkunar, þá var hlutfall sjúklinga, sem náðu HIV RNA < 50 eintök/ml í 48. viku 241/280 (86,1%) í hópnum sem fékk raltegravír og 230/281 (81,9%) í hópnum sem fékk efavírenz. Meðferðarmunur (raltegravír – efavírenz) var 4,2% með 95% vikmörk (-1,9, 10,3) sem sýnir fram á að raltegravír er jafngilt efavírenz (p-gildi fyrir jafngildi (non-inferiority) < 0,001). Í 240. viku var meðferðarmunurinn (raltegravír – efavírenz) 9,5% með 95% vikmörk (1,7, 17,3). Niðurstöður greininga í 48. og 240. viku hjá sjúklingum á ráðlögðum skammti raltegravír 400 mg tvisvar á dag frá STARTMRK eru sýndar í töflu 5.

Tafla 5

Niðurstöður varðandi verkun í viku 48 og viku 240

STARTMRK rannsókn Kennistærð	Vika 48		Vika 240	
	Raltegravír 400 mg tvisvar á dag (N = 281)	Efavírenz 600 mg fyrir svefn (N = 282)	Raltegravír 400 mg tvisvar á dag (N = 281)	Efavírenz 600 mg fyrir svefn (N = 282)
Hlutfall HIV-RNA < 50 eintök/ml (95% CI)				
Allir sjúklingar [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100,000 eintök/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100,000 eintök/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 og ≤ 200 frumur/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)

STARTMRK rannsókn Kennistærð	Vika 48		Vika 240	
	Raltegravír 400 mg tvisvar á dag (N = 281)	Efavírenz 600 mg fyrir svefn (N = 282)	Raltegravír 400 mg tvisvar á dag (N = 281)	Efavírenz 600 mg fyrir svefn (N = 282)
> 200 frumur/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Veiruundirtegund Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Ekki-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Meðal CD4 breyting (95% CI), frumur/mm³				
Allir sjúklingar [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100,000 eintök/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100,000 eintök/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 og ≤ 200 frumur/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 frumur/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Veiruundirtegund Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Ekki-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Sjúklingar sem hættu meðferð of snemma eru skilgreindir með meðferðarbrest eftir það. Fjöldi (%) sjúklinga með meðferðarsvörun og 95% öryggismörk

[‡] Við greiningu eftir forspáráttum, var veirufraðilegur brestur yrfærður (carried forward) fyrir hundradshluta < 50 og 400 eintök/ml. Upphafsgildi var yrfært (baseline-carry-forward) við útreikning á meðalbreytingu CD4, þegar um veirufraðilegan brest var að ræða.

Athugasemdir: Greiningarnar eru byggðar á öllum tiltækum gögnum.

Raltegravír og efavírenz voru gefin með emtricitabín (+) tenofóvír dísoproxíl fúmarati.

Börn

Börn og unglingar 2 til 18 ára

IMPAACT P1066 er I/II. stigs opin fjölsetra rannsókn á lyfjahvörfum, öryggi, þoli og verkun raltegravírs hjá HIV sýktum börnum. Þátttakendur í rannsókninni voru 126 börn og unglingar á aldrinum 2 til 18 ára, sem höfðu áður fengið andretróveirumeðferð. Sjúklingum var lagskipt eftir aldri, unglingar voru teknir inn fyrst og síðan yngri börn. Sjúklingarnir fengu annaðhvort 400 mg töflu (6 til 18 ára) eða tuggutöflu (frá 2 ára upp að 12 ára aldri). Raltegravír var gefið ásamt bestu bakgrunnsmeðferð.

Fyrsta stigið, þegar verið var að finna út skammt, fól í sér ítarlegt mat á lyfjahvörfum. Val á skammtastærð var byggt á því að ná svipaðri útsetningu fyrir raltegravíri í plasma og lágbéttni eins og sést hjá fullorðnum og ásættanlegu skammtímaöryggi. Eftir val á skammtastærð voru fleiri sjúklingar teknir inn í rannsóknina, til þess að meta langtímaöryggi, þol, og verkun. Af 126 sjúklingum fengu 96 ráðlagðan skammt af raltegravír (sjá kafla 4.2).

Tafla 6

Eiginleikar við upphaf meðferðar og niðurstöður úr IMPAACT P1066, varðandi verkun í 24. og 48. viku (2 til 18 ára)

Kennistærð	Fjöldi sjúklinga sem fengu lokaskammt	
	N=96	
Lýðfræðilegar upplýsingar		
Aldur (ár), miðgildi [á bilinu]	13 [2 – 18]	
Karlmenn	49%	
Kynþáttur		
Hvítur kynstofn	34%	
Svartur kynstofn	59%	
Eiginleikar við upphaf meðferðar		
HIV-1 RNA í plasma (log ₁₀ eintök/ml), meðaltal [á bilinu]	4,3 [2,7 - 6]	
Fjöldi CD4 frumna (frumur/mm ³), miðgildi [á bilinu]	481 [0 – 2.361]	
CD4%, miðgildi [á bilinu]	23,3% [0 – 44]	
HIV-1 RNA >100.000 eintök/ml	8%	
HIV CDC flokkur B eða C	59%	
Fyrri notkun virkra andretróvirumeðferða, eftir flokki		
NNRTI	78%	
PI	83%	
Svörun	Vika 24	Vika 48
Náðu ≥1 log ₁₀ HIV RNA lækkun frá upphafi meðferðar eða <400 eintök/ml	72%	79%
Náðu HIV RNA <50 eintök/ml	54%	57%
Miðgildi aukningar á fjölda CD4 frumna (%) frá upphafi meðferðar	119 frumur/mm ³ (3,8%)	156 frumur/mm ³ (4,6%)

Ungbörn og smábörn 4 vikna eða yngri en 2 ára

Ungbörn og smábörn 4 vikna og yngri en 2 ára sem höfðu áður fengið andretróvirumeðferð annaðhvort sem fyrirbyggjandi meðferð til að fyrirbyggja smit frá móður til barns og/eða sem samsetta andretróvirumeðferð til meðferðar á HIV-sýkingu voru einnig þáttakendur í IMPAACT P1066. Raltegravir var gefið sem mixtúrukyrni, dreifa án tillits til fæðu og ásamt bestu grunnmeðferð sem innihélt lopinavir og ritonavir hjá tveimur þriðju hlutum sjúklinga.

Tafla 7

Eiginleikar við upphaf meðferðar og niðurstöður úr IMPAACT P1066, varðandi verkun í 24. og 48. viku (4 vikna til yngri en 2 ára)

Kennistærð	N=26	
Lýðfræðilegar upplýsingar		
Aldur (vikur), miðgildi [á bilinu]	28 [4 -100]	
Karlmenn	65%	
Kynþáttur		
Hvítur kynstofn	8%	
Svartur kynstofn	85%	
Eiginleikar við upphaf meðferðar		
HIV-1 RNA í plasma (log ₁₀ eintök/ml), meðaltal [á bilinu]	5,7 [3,1 - 7]	
Fjöldi CD4 frumna (frumur/mm ³), miðgildi [á bilinu]	1.400 [131 -3.648]	
CD4%, miðgildi [á bilinu]	18,6% [3,3 – 39,3]	
HIV-1 RNA >100.000 eintök/ml	69%	
HIV CDC flokkur B eða C	23%	
Fyrri notkun virkra andretróvirumeðferða, eftir flokki		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
Svörun	Vika 24	Vika 48
Náðu ≥1 log ₁₀ HIV RNA lækkun frá upphafi meðferðar eða <400 eintök/ml	91%	85%

Kennistærð	N=26	
Náðu HIV RNA <50 eintök/ml	43%	53%
Miðgildi aukningar á fjölda CD4 frumna (%) frá upphafi meðferðar	500 frumur/mm ³ (7,5%)	492 frumur/mm ³ (7,8%)
Veirufræðilegur brestur	Vika 24	Vika 48
Meðferð ekki svarað	0	0
Veirumagn eykst á ný	0	4
Fjöldi með fyrirliggjandi arfgerð*	0	2

*Einn sjúklingur var með stökkbreytingu á stöðu 155.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eins og kom fram hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu einn raltegravírskammt til inntöku á fastandi maga, reyndist raltegravír frásogast hratt með t_{max} u.þ.b. 3 klst. eftir inntöku. Raltegravír AUC og C_{max} aukast skammtaháð á skammtabilinu 100 mg til 1.600 mg. Raltegravír $C_{12\text{ klst.}}$ eykst skammtaháð á skammtabilinu 100 mg til 800 mg og eykst aðeins minna en í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 100 mg til 1600 mg. Skammtahlutfall hefur ekki verið ákveðið hjá sjúklingum.

Þegar lyfið er gefið tvisvar á dag næst jafnvægi (steady state) lyfjahvarfa mjög fljótt, innan u.þ.b. tveggja fyrstu daga meðferðar. Það er lítil sem engin uppsöfnun AUC og C_{max} og merki um lítills háttar uppsöfnun $C_{12\text{ klst.}}$. Ekki hefur verið sýnt fram á heildaraðgengi (absolute bioavailability) raltegravírs.

Raltegravír má gefa með eða án fæðu. Raltegravír var gefið án tillits til fæðu í lykilrannsóknnum á öryggi og verkun sem gerðar voru á HIV-sýktum sjúklingum. Gjöf endurtekinnna skammta af raltegravíri á eftir miðlungs fituríkri máltíð hafði ekki klínískt mikilvæg áhrif á AUC raltegravírs, þar sem aukningin var 13% miðað við gjöf á fastandi maga. Raltegravír $C_{12\text{ klst.}}$ var 66% hærri og C_{max} var 5% hærri eftir neyslu miðlungs fituríkrar máltíðar, miðað á fastandi maga. Gjöf raltegravírs eftir fituríka máltíð jók AUC og C_{max} u.þ.b. tvöfalt og jók $C_{12\text{ klst.}}$ 4,1-falt. Gjöf raltegravírs eftir fitusnauða máltíð minnkaði AUC um 46% og C_{max} um 52%; $C_{12\text{ klst.}}$ var í meginatriðum óbreytt. Fæðuneysla virðist auka breytileika lyfjahvarfa miðað við gjöf á fastandi maga.

Á heildina litið kom talsverður breytileiki fram á lyfjahvörfum raltegravírs. $C_{12\text{ klst.}}$ í BENCHMRK 1 og 2 var frávíksstuðullinn fyrir breytileika milli sjúklinga (inter-subject variability) = 212% og frávíksstuðullinn fyrir breytileika hjá sjúklingum (intra-subject variability) = 122%. Ástæður breytileikans gætu m.a. verið mismunur á fæðuneyslu samhliða lyfjagjöf og samhliða notkun annarra lyfja

Dreifing

Raltegravír er bundið plasmapróteini manna u.þ.b. 83%, á þéttibilinu 2 til 10 μM . Raltegravír barst auðveldlega yfir fylgju hjá rottum, en barst ekki í heila að nokkru marki.

Í tveimur rannsóknum hjá HIV-1 sýktum sjúklingum, sem fengu 400 mg raltegravír tvisvar á sólarhring, greindist raltegravír auðveldlega í heila- og mænuvökva. Í fyrstu rannsókninni (n=18) var miðgildi þéttni í heila- og mænuvökva 5,8% (á bilinu 1 til 53,5%) af plasmabéttni á sama tíma. Í seinni rannsókninni (n=16) var miðgildi þéttni í heila- og mænuvökva 3% (á bilinu 1 til 61%) af plasmabéttni á sama tíma. Þessi miðgildi hlutfalls eru u.þ.b. 3- til 6-falt lægri en óbundið raltegravír í plasma.

Umbrot og útskilnaður

Lokahelmingunartími raltegravírs er um 9 klst. en helmingunartími í α -fasa er styttri (~1 klst.) sem skýrir mestan hluta af flatarmáli undir blóðþéttiferli (AUC). Eftir inntöku á geislamerktu raltegravíri, skildist u.þ.b. 51% þess út með hægðum og 32% með þvagi. Í hægðum var einungis raltegravír til staðar, meirihluta þess má líklega rekja til vatnsrofs á raltegravír-glúkúróníði sem seynt var í gall eins

og greint var hjá þeim tegundum sem rannsakaðar voru í forklínískum rannsóknum. Tveir þættir, raltegravír og raltegravír-glúkúróníð, greindust í þvagi og reyndust u.þ.b. 9% vera raltegravír og 23% raltegravír-glúkúróníð miðað við heildarskammtinn sem tekinn var inn. Mest var um raltegravír í blóðrás og voru það u.þ.b. 70% geislamerka efnisins. Afgangsgeislavirknin í plasma stafaði frá raltegravír-glúkúróníði. Rannsóknir sem nýttu ísóformvalháða efnahemla og cDNA tjáða UDP-glúkúrónýltransferasa (UGT) sýndu að UGT1A1 er aðalensímið sem á þátt í myndun raltegravír-glúkúróníðs. Þess vegna benda niðurstöður til þess að aðalúthreinsunarferill raltegravírs hjá mönnum sé fyrir tilstilli UGT1A1 miðlaðrar glúkúróníðeringar.

UGT1A1 fjölbreytni

Í samanburði á 30 einstaklingum með *28/*28 arfgerð og 27 einstaklingum með villigerð var miðhlutfallstíðni (geometric mean ratio) (90% CI) AUC 1,41 (0,96 (*28/*28); 2,09 (villig.)) og miðhlutfallstíðni $C_{12\text{klst.}}$ 1,91 (1,43 (*28/*28); 2,55 (villig.)). Skammtaáðlögun er ekki talin nauðsynleg hjá einstaklingum með skerta UGT1A1 virkni vegna arfgerðafjölbreytni.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Á grundvelli samanburðarannsókna á lyfjaformum hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfbóðaliðum er aðgengi tuggutöflu og mixtúrukyrnis, dreifu eftir inntöku meira en 400 mg töflu. Í rannsókninni kom í ljós að við gjöf tuggutöflu með fituríkri máltíð lækkaði AUC að meðaltali um 6% og C_{max} um 62% og $C_{12\text{klst.}}$ hækkaði um 188% samanborið við gjöf á fastandi maga. Gjöf tuggutöflu með fituríkri máltíð hefur ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf raltegravírs og tuggutöflu má gefa án tillits til fæðu. Áhrif fæðu á mixtúrukyrni, dreifu voru ekki rannsökuð.

Tafla 8 sýnir lyfjahvarfabætti varðandi 400 mg töflu og tuggutöflu og mixtúrukyrni, dreifu miðaða við líkamsþyngd.

Tafla 8

Lyfjahvörf raltegravírs IMPAACT P1066 eftir skammtagjöf skv. kafla 4.2

Líkamsþyngd	Lyfjaform	Skammtur	N*	Miðhlutfallsgildi (%CV†) AUC 0-12klst. ($\mu\text{M}\cdot\text{klst.}$)	Miðhlutfallsgildi (%CV†) $C_{12\text{klst.}}$ (nM)
$\geq 25\text{ kg}$	Filmuhúðuð tafla	400 mg tvisvar á sólarhring	18	14,1 (121%)	233 (157%)
$\geq 25\text{ kg}$	Tuggutafla	Skammtar miðast við þyngd, sjá skammtatöflur fyrir tuggutöflur	9	22,1 (36%)	113 (80%)
Frá 11 upp að 25 kg	Tuggutafla	Skammtar miðast við þyngd, sjá skammtatöflur fyrir tuggutöflur	13	18,6 (68%)	82 (123%)
Frá 3 upp að 20 kg	Mixtúra, dreifa	Skammtar miðast við þyngd, sjá skammtatöflu fyrir mixtúrukyrni, dreifu	19	24,5 (43%)	113 (69%)

* Fjöldi sjúklinga, þar sem niðurstöður ítarlegra rannsókna á lyfjahvörfum (intensive pharmacokinetic results) við síðasta ráðlagða skammt, voru fyrirbyggjandi.

†Frávikshlutfall (Geometric coefficient of variation)..

Nýburar útsettir fyrir HIV-1

IMPAACT P1110 er I. stigs rannsókn þar sem lagt var mat á öryggi og lyfjahvörf raltegravírs í mixtúrukyrni, dreifu ásamt hefðbundinni meðferð til að fyrirbyggja smit frá móður til barns hjá nýburum eftir fulla meðgöngu, útsettum fyrir HIV-1. Hópur 1 (N=16, 10 útsettir og 6 ekki útsettir fyrir raltegravíri í móðurkviði) fékk 2 staka skammta af raltegravír mixtúrukyrni, dreifu (innan við 48 klst.

frá fæðingu og við 7 til 10 daga aldur); hópur 2 (N=26, enginn útsettur fyrir raltegravíri í móðurkviði) fékk raltegravír mixtúrukynni, dreifu í 6 vikur: 1,5 mg/kg einu sinni á sólarhring sem byrjað var að gefa innan 48 klst. frá fæðingu og út viku 1; 3 mg/kg tvisvar á sólarhring vika 2 til 4; og 6 mg/kg tvisvar á sólarhring í vikum 5 og 6.

Tafla 9 sýnir lyfjahvarfabreytur fyrir nýbura í hóp 2 við fæðingu og 2 vikna aldur. Brotthvarf raltegravírs *in vivo* hjá mönnum er aðallega með UGT1A1-miðlaðri glucurontengingu. UGT1A1 ensímvirgni er óveruleg við fæðingu og mótast eftir fæðingu. Við ráðlagða skammta hjá nýburum yngri en 4 vikna er tekið tillit til ört vaxandi UGT1A1 virkni og úthreinsunar frá fæðingu til 4 vikna aldurs.

Tafla 9: Lyfjahvarfabreytur raltegravírs IMPAACT P1110 við skammta mixtúrukynnis, dreifu sem eru í samræmi við aldur og þyngd

Aldur (klst./dagar) við sýnatöku vegna lyfjahvarfa	Skammtur (sjá töflu 2)	N*	Miðhlutfallsgildi (%CV [†]) AUC (mg*klst./l)	Miðhlutfallsgildi (% CV [†]) C _{trough} (ng/ml)
0 – 48 klst.	1,5 mg/kg einu sinni á sólarhring	25	38,2 (38,4%) [‡]	947,9 (64,2%) [‡]
15 til 18 daga	3,0 mg/kg tvisvar á sólarhring	23	14,3 (43,3%) [§]	558 (83,7%) [§]

* Fjöldi sjúklinga, þar sem niðurstöður ítarlegra rannsókna á lyfjahvörfum (intensive pharmacokinetic results) við síðasta ráðlagða skammt, voru fyrirleggjandi.
[†]Frávíkshlutfall (Geometric coefficient of variation).
[‡]AUC0-24 klst. (N = 24); C24 klst.
[§]AUC0-12 klst.; C12 klst.

Aldraðir

Ekki komu fram klínískt mikilvæg áhrif aldurs á lyfjahvörf raltegravírs hjá heilbrigðum þátttakendum og sjúklingum með HIV-1 sýkingu, þegar litið var á aldursdreifingu rannsakaðra sjúklinga (19-84 ára, fáir einstaklingar voru yfir 65 ára aldri).

Kyn, kynþáttur og líkamsþyngdarstuðull

Það komu ekki fram klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf með tilliti til kyns, kynþátar eða líkamsþyngdarstuðuls hjá fullorðnum.

Skert nýrnastarfsemi

Nýrnaútskilnaður óbreytt lyfs er minniháttar útskilnaðarleið. Hjá fullorðnum kom ekki fram klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi og heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 4.2). Þar sem ekki er vitað að hve miklu leyti raltegravír skilst út með blóðskilun, skal forðast gjöf lyfsins fyrir blóðskilun.

Skert lifr starfsemi

Raltegravír útskilst aðallega með glúkúróníðtengingu í lifur. Hjá fullorðnum kom ekki fram klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifr starfsemi og heilbrigðum einstaklingum. Áhrif alvarlegrar skerðingar á lifr starfsemi á lyfjahvörf raltegravírs hafa ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefnafræðirannsóknir með raltegravír, sem ekki voru klínískar, þ.m.t. hefðbundnar rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og eiturverkunum á þroska og eiturverkunum á ungið, hafa verið gerðar á mús, rottum, hundum og kaninum. Áhrif vegna útsetningar, sem er nægilega mikið umfram klíníska útsetningu, benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn.

Stökkbreytingar

Engar vísbendingar um stökkbreytandi áhrif eða eiturveðanir komu fram í *in vitro* rannsókn á stökkbreytandi áhrifum á örverur (Ames), og alkalískum útvöskunargreiningum (alkaline elution assays) í *in vitro* rannsóknum á DNA niðurbroti, og *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á litningafrávikum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum raltegravírs á mýs sýndi ekki fram á möguleg krabbameinsvaldandi áhrif. Við hámarksskammt, 400 mg/kg/dag hjá kvendýrum og 250 mg/kg/dag hjá karldýrum, var almenn útsetning svipuð og eftir klínískan 400 mg skammt tvisvar á dag. Hjá rottum voru æxli (flöguþekjukrabbamein) greind í nefi/nefkoki við 300 og 600 mg/kg/dag hjá kvendýrum og 300 mg/kg/dag hjá karldýrum. Þessi æxlismyndun getur verið afleiðing staðbundinnar útfellingar og/eða innöndunar lyfs á slímhimnu nefs/nefkoks á meðan lyf var gefið um magaslöngu og eftirfylgjandi þrálátrar ertingar og bólgu, sem þó er líklegt að skipti litlu máli varðandi tilætlaða klíniska notkun. Miðað við mörk þar sem engin skaðleg áhrif finnast (NOAEL: no observable adverse effect level), var almenn útsetning svipuð og eftir klínískan 400 mg skammt tvisvar á dag. Hefðbundnar rannsóknir á áhrifum lyfsins á erfðaeðni (genotoxicity), til þess að meta stökkbreytandi og litningasundrandi áhrif voru neiðkvæðar.

Eiturveðanir á þroska

Raltegravír reyndist ekki vansköpunarmyndandi í rannsóknum á eiturveðunum á þroska hjá rottum og kaninum. Lítils háttar aukning á tilvikum þar sem fjöldi rifbeina var umfram það sem eðlilegt er og er afbrigði í eðlilegu þróunarferli, var hjá rottufóstrum þar sem útsetning fyrir raltegravíri hjá móðurdýrum var 4,4-föld útsetning hjá mönnum við 400 mg tvisvar á dag, byggt á AUC_{0-24 klst}. Engin áhrif komu fram á þroska við útsetningu sem var 3,4-föld útsetning hjá mönnum við 400 mg tvisvar á dag, byggt á AUC_{0-24 klst}. Þessi aukning kom ekki fram hjá kaninum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

- Hýdroxýprópýlsellulósi
- Súkrulósi
- Mannítól (E 421)
- Monoammóníumglýsyrrisínat
- Sorbitól (E 420)
- Frúktósi
- Bananabragðefni
- Súkrósi
- Crospovidon, tegund A
- Magnesíumsterat
- Hýpromellulósi 2910/6cP
- Makrógól/PEG 400
- Etýlsellulósi 20cP
- Ammóníumhýdroxíð
- Meðallangar þríglýseríðkeðjur
- Olíusýra
- Örkristallaður sellulósi
- Natríumkarmellósi

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár fyrir óopnaða skammtapoka.

Eftir blöndun: 30 mínútur þegar það er geymt við 30°C eða lægri hita.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Sjá kafla 6.3 fyrir geymsluaðstæður lyfsins eftir blöndun.

6.5 Gerð íláts og innihald

PET/ál/LLDPE skammtapokar.

Hver askja inniheldur 60 skammtapoka, tvær 1 ml, tvær 3 ml og tvær 10 ml munngjafarsprautur og 2 blöndunarbikara.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Hver einnota skammtapoki inniheldur 100 mg af raltegravíri sem á að blanda í 10 ml af vatni sem gefur endanlegan styrk sem nemur 10 mg/ml.

Þegar það rúmmál sem þarf hefur verið gefið má ekki nota afganginn af mixtúrunni í blöndunarbikarnum og skal honum fargað.

Beina á þeim tilmælum til foreldra og/eða umönnunaraðila að lesa bæklinginn með notkunarleiðbeiningunum áður en ISENTRESS mixtúrukyrni, dreifa er útbúin og gefin sjúklingum á barnsaldri.

Skammtinn á að gefa með inntöku innan 30 mínútna frá blöndun.

Sjá frekari upplýsingar um blöndun og gjöf mixtúrunnar í bæklingnum með notkunarleiðbeiningunum sem fylgir með í öskjunni.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/436/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. desember 2007.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. maí 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN
VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja fyrir 400 mg filmuhúðaðar töflur

1. HEITI LYFS

ISENTRESS 400 mg filmuhúðuð tafla
raltegravír

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 400 mg af raltegravíri (sem kalíum).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakning: 180 (3 glös innihalda 60) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má nota aðra styrkleika eða lyfjaform af Isentress í staðinn fyrir þetta lyf nema ræða fyrst við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

ISENTRESS 400 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**Glas fyrir ISENTRESS 400 mg filmuhúðaðar töflur****1. HEITI LYFS**

ISENTRESS 400 mg filmuhúðuð tafla
raltegravír

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 400 mg af raltegravíri (sem kalíum).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má nota aðra styrkleika eða lyfjaform af Isentress í staðinn fyrir þetta lyf nema ræða fyrst við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002 180 (3 glös innihalda 60) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja fyrir 600 mg filmuhúðaðar töflur

1. HEITI LYFS

ISENTRESS 600 mg filmuhúðuð tafla
raltegravír

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 600 mg af raltegravíri (sem kalíum).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakning: 180 (3 glös innihalda 60) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Tvær töflur einu sinni á dag

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má nota aðra styrkleika eða lyfjaform af Isentress í staðinn fyrir þetta lyf nema ræða fyrst við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/436/006
EU/1/07/436/007 180 (3 glös innihalda 60) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

ISENTRESS 600 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Glas fyrir ISENTRESS 600 mg filmuhúðaðar töflur

1. HEITI LYFS

ISENTRESS 600 mg filmuhúðuð tafla
raltegravír

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 600 mg af raltegravíri (sem kalíum).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Tvær töflur einu sinni á dag

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má nota aðra styrkleika eða lyfjaform af Isentress í staðinn fyrir þetta lyf nema ræða fyrst við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja fyrir 100 mg tuggutöflur

1. HEITI LYFS

ISENTRESS 100 mg tuggutöflur
raltegravír

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 100 mg af raltegravíri (sem kalíum).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur frúktósa, sorbitól, súkrósa og aspartam. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 tuggutöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má nota aðra styrkleika eða lyfjaform af Isentress í staðinn fyrir þetta lyf nema ræða fyrst við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/436/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

ISENTRESS 100 mg tuggutöflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ISENTRESS 100 mg – merkimiði á glasi****1. HEITI LYFS**

ISENTRESS 100 mg tuggutöflur
raltegravír

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 100 mg af raltegravíri (sem kalíum).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur frúktósa, E 420, súkrósa, og E 951. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 tuggutöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má nota aðra styrkleika eða lyfjaform af Isentress í staðinn fyrir þetta lyf nema ræða fyrst við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/436/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja fyrir 25 mg tuggutöflur

1. HEITI LYFS

ISENTRESS 25 mg tuggutöflur
raltegravír

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 25 mg af raltegravíri (sem kalíum).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur frúktósa, sorbitól, súkrósa og aspartam. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 tuggutöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má nota aðra styrkleika eða lyfjaform af Isentress í staðinn fyrir þetta lyf nema ræða fyrst við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/436/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

ISENTRESS 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ISENTRESS 25 mg – merkimiði á glasi****1. HEITI LYFS**

ISENTRESS 25 mg tuggutöflur
raltegravír

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 25 mg af raltegravíri (sem kalíum).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur frúktósa, E 420, súkrósa og E 951. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 tuggutöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má nota aðra styrkleika eða lyfjaform af Isentress í staðinn fyrir þetta lyf nema ræða fyrst við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/436/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja fyrir ISENTRESS 100 mg mixtúrukyrni, dreifu

1. HEITI LYFS

ISENTRESS 100 mg mixtúrukyrni, dreifa
raltegravír

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 100 mg af raltegravír (sem kalíum). Eftir blöndun hefur mixtúran styrkleikann 10 mg á ml.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur frúktósa, sorbitól og súkrósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 skammtapokar, tvær 1 ml, tvær 3 ml og tvær 10 ml munngjafarsprautur og 2 blöndunarbikarar.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn og bæklinginn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má nota aðra styrkleika eða lyfjaform af Isentress í staðinn fyrir þetta lyf nema ræða fyrst við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/436/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

ISENTRESS 100 mg mixtúrukyrni, dreifa

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Stakskammta skammtapoki fyrir ISENTRESS 100 mg mixtúrkyni, dreifu – merkimiði á skammtapoka

1. HEITI LYFS

ISENTRESS 100 mg mixtúrukyni
raltegravír
Til inntöku

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Isentress 400 mg filmuhúðaðar töflur raltegravír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

Ef þú ert foreldri barns sem notar Isentress, vinsamlegast lestu þessar upplýsingar vandlega ásamt barninu.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barn þitt. Ekki má gefa það öðrum.
Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækningu, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Isentress og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Isentress
3. Hvernig nota á Isentress
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Isentress
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Isentress og við hverju það er notað

Upplýsingar um Isentress

Isentress inniheldur virka efnið raltegravír. Isentress er veirulyf sem vinnur gegn HIV-veirunni (HIV). Það er veiran sem veldur alnæmi (AIDS).

Upplýsingar um verkun Isentress

Veiran framleiðir ensím sem kallast HIV integrasi. Það hjálpar veirunni að fjölga sér í frumum líkamans. Isentress kemur í veg fyrir virkni þessa ensíms. Þegar það er notað með öðrum lyfjum getur Isentress minnkað magnið af HIV í blóðinu (kallað veirubyrði) og aukið fjölda CD4 frumna (ákveðin tegund hvítra blóðkorna sem eiga stóran þátt í að hjálpa ónæmiskerfinu í baráttunni við sýkingar). Minnkun magns HIV í blóðinu getur bætt starfsemi ónæmiskerfisins. Það þýðir að líkaminn getur hugsanlega varist sýkingum betur.

Hvenær nota á Isentress

Isentress er notað til meðferðar á þeim sem sýkst hafa af HIV. Læknirinn hefur ávísað þér Isentress til að hafa hemil á HIV-sýkingunni.

2. Áður en byrjað er að nota Isentress

Ekki má nota Isentress

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir raltegravíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Isentress er notað. Mundu að Isentress er ekki lækning við HIV-sýkingu. Þetta þýðir að þú getur haldið áfram að fá sýkingar eða aðra sjúkdóma sem tengjast HIV. Haltu því áfram að mæta í reglulegt eftirlit hjá lækni á meðan þú notar þetta lyf.

Geðræn vandamál

Láttu lækinn vita ef þú hefur sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm. Greint hefur verið frá þunglyndi, þ.m.t. sjálfsvígshugleiðingum og sjálfsvígshæðun, hjá sumum sjúklingum sem tóku þetta lyf, sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm.

Beinkvillar

Sumir sjúklingar, sem eru á samsettri andretróveirumeðferð, gætu þróað með sér beinasjúkdóm sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, veruleg minnkun á virkni ónæmiskerfisins og hækkaður líkamsþyngdarstuðull, geta verið nokkrir af mörgum áhættuþáttum sem stuðla að þessum sjúkdómi. Merki um beindrep eru stirðleiki í liðum, eymsli og verkir (sérstaklega í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingu. Ef þú tekur eftir einhverju þessara einkenna skaltu láta lækinn vita.

Lifrarkvillar

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef þú hefur einhvern tíma átt við lifrarsjúkdóm að stríða, þ.m.t. lifrabólga B eða C. Læknirinn mun hugsanlega meta hversu alvarlegur lifrarsjúkdómurinn er, áður en hann ákveður hvort þú getir notað lyfið.

Sýkingar

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum strax frá því ef þú finnur fyrir einhverjum sýkingareinkennum, t.d. hita og/eða vanlíðan. Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu og fyrri sögu um tækifærissýkingar geta bólgueinkenni fyrri sýkinga komið fram, fljótlega eftir að meðferðin gegn HIV-veirunni hefst. Talið er að þetta stafi af því að ónæmissvörun líkamans sé að styrkjast, sem gerir líkamanum kleift að berjast við sýkingar sem gætu hafa verið til staðar áður, án sýnilegra einkenna.

Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

Vöðvakvillar

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn strax vita ef þú færð óútskýrða vöðvaverki, eymsli eða slappleika meðan á töku lyfsins stendur.

Húðkvillar

Ef þú færð útbrot skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn. Greint hefur verið frá alvarlegum lífshættulegum húðviðbrögðum og ofnæmisviðbrögðum hjá sumum sjúklingum sem tóku þetta lyf.

Notkun annarra lyfja samhliða Isentress

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, hvort sem þau fást með eða án lyfseðils.

Isentress gæti haft milliverkanir við önnur lyf.

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú notar, hefur nýlega notað eða gætir komið til með að nota:

- sýrubindandi lyf (lyf sem mótverkar eða bindur magasýru og dregur úr meltingartruflunum og brjóstviða). Ekki er mælt með töku Isentress með ákveðnum sýrubindandi lyfjum (þeim sem innihalda ál og/eða magnesíum). Ráðfærðu þig við lækinn um önnur sýrubindandi lyf sem þú getur tekið.
- járnsölt (til meðferðar á og til að koma í veg fyrir járnskort eða blóðleysi). Þú skalt láta a.m.k. tvær klst. líða á milli töku járnsalta og Isentress, þar sem slík lyf geta dregið úr verkun Isentress.

- rifampicín (lyf til meðferðar við sýkingum, t.d. berklum), þar sem það getur minnkað magn Isentress í blóði. Það getur verið að lækinn muni íhuga að auka Isentress skammtinn ef þú tekur rifampicín.

Notkun Isentress með mat eða drykk

Sjá kafla 3.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.
- Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf átt þú að ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.

Leitaðu ráða hjá lækni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyf eru notuð, ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Þú skalt ekki aka, hjóla eða stjórna vélum ef þig sundlar eftir töku lyfsins.

Isentress inniheldur laktósa

Lyfið inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Isentress inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Isentress

Notið lyfið alltaf eins og lækinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi. Isentress á að nota ásamt öðrum lyfjum við HIV.

Ráðlagður skammtur

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur af Isentress er 1 tafla (400 mg) til inntöku, tvisvar á sólarhring.

Notkun handa börnum og unglingum

Ráðlagður skammtur af Isentress er 400 mg til inntöku tvisvar á sólarhring fyrir unglinga og börn sem eru a.m.k. 25 kg.

Ekki tryggja, brjóta né skipta töflunum þar sem það getur breytt magni lyfsins í líkamanum. Lyfið má taka með eða án matar eða drykkjar.

Isentress er einnig fáanlegt sem 600 mg tafla, tuggutafla og mixtúrukyrni.

Það má ekki skipta milli 400 mg taflna, 600 mg taflna, tuggutaflna eða mixtúrukyrnis nema ræða fyrst við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

Ef notaður er stærri skammtur af Isentress en mælt er fyrir um

Taktu ekki fleiri töflur en lækinn hefur ráðlagt. Ef þú hefur tekið of margar töflur, skaltu hafa samband við lækinn.

Ef gleymist að nota Isentress

- Ef gleymist að taka skammt skaltu taka hann eins fljótt og þú manst eftir því.
- Ef það er hins vegar kominn tími til að taka næsta skammt, á að sleppa skammtinum sem gleymdist og halda áfram að taka lyfið eins og venjulega.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Isentress

Mikilvægt er að taka Isentress nákvæmlega eins og lækningin hefur gefið fyrirmæli um. Ekki breyta skammtinum eða hætta að taka lyfið án þess að ræða fyrst við lækningu, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing. Ekki hætta notkun þess vegna þess að:

- Það er mjög mikilvægt að þú takir öll HIV-lyfin sem þér voru ávísuð og á réttum tíma dags. Það getur stuðlað að því að lyfin virki betur. Það minnkar jafnframt líkurnar á því að lyfin hætti að verka gegn HIV (einnig nefnt lyfjaónæmi).
- Þegar Isentress birgðir þínar fara minnkandi, skaltu útvega þér meira hjá lækningunum eða apótekiinu. Mjög mikilvægt er að verða aldrei lyfjalaus, jafnvel þótt um skamman tíma sé að ræða. Ef stutt hlé verður á lyfjagjöfnni getur veirumagnnið í líkamanum aukist. Þetta getur orðið til þess að HIV-veiran myndi ónæmi gegn Isentress og meðferð við henni verði erfiðari.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir – þetta eru sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Hafðu strax samband við lækni ef þú verður vör/var við eitthvað af eftirfarandi:

- herpes sýkingu, þ.m.t. ristil
- blóðleysi, meðal annars vegna járnskorts
- einkenni um sýkingu eða bólgu
- geðraskanir
- sjálfsvígisásetning eða sjálfsvígstilraunir
- magabólgu
- lifrabólgu
- lifrabilun
- ofnæmisútbrot
- ákveðnar tegundir af nýrnakvillum
- að lyfið sé tekið inn í meira magni en ráðlagt er

Hafðu strax samband við lækni ef þú verður vör/var við einhverja af ofangreindum aukaverkunum.

Algengar aukaverkanir (eftirfarandi getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- minnkuð matarlyst
- erfiðleikar með svefn, óeðlilegir draumar, martraðir, óeðlileg hegðun, mikil depurð og tilfinning um að vera einskis virði
- sundl, höfuðverkur
- tilfinning um að allt hringsnúist
- uppbemba, kviðverkir, niðurgangur, óeðlilega mikið loft í maga eða þörmum, ógleði, uppköst, meltingartruflanir, ropi
- ákveðin tegund af útbrotum (algengari þegar lyfið er tekið ásamt darúnavíri)
- þreyta, óvenjulegt þróttleysi eða slappleiki, hiti
- hækkuð gildi lifrarprófa, óeðlileg hvít blóðkorn, hækkuð blóðfitugildi, aukið magn ensíms frá munnvatnskirtlum eða brisi

Sjaldgæfar aukaverkanir (eftirfarandi getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- hársliðursbólga (sýking í hárarótum), inflúensa, húðsýking af völdum veiru, uppköst eða niðurgangur af völdum sýkils, sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, graftarkýli í eitlum
- vörtur
- verkir í eitlum, lág gildi hvíttra blóðkorna sem berjast gegn sýkingum, bólgur eitlar í hálsi, handarkrika og nára
- ofnæmisviðbrögð
- aukin matarlyst, sykursýki, aukið kólesteról og fita í blóði, há blóðsykursgildi, mikill þorsti, mikið þyngdartap, há gildi blóðfitu (t.d. kólesteróls og þríglýseríða), truflun á fitumyndun
- kvíðatilfinning, ringlunartilfinning, geðdeyfð, skapbreytingar, felmtursköst
- minnistap, verkur í hendi vegna þrýstings á taugar, truflun á athygli, sundl þegar skyndilega er breytt um líkamsstöðu, óeðlilegt bragð, aukin syfja, orkuleysi, gleymaska, migrenihöfuðverkur, minnkuð tilfinning, dofi eða slappleiki í handleggjum og/eða fótleggjum, náladofi, syfja, spennuhöfuðverkur, skjálfti, lítil gæði svefns
- sjóntruflanir
- suð, hviss, flaut, hringing eða annar viðvarandi hávaði í eyrum
- hjartsláttarónot, hægur hjartsláttur, hraður eða óreglulegur hjartsláttur
- hitasteypur, háþrýstingur
- hrjúf, hás eða þvinguð rödd, blóðnasir, nefstífla
- verkur í efri hluta maga, óþægindi í endaparmi, hægðartregða, munnþurrkur, brjóstsviði, verkur við kyngingu, brisbólga, sár eða særindi í maga eða efri hluta þarma, blæðing við endaparmsop, óþægindi í maga, tannholdsbólga, bólga, roði og eymsli í tungu.
- fitusöfnun í lifur
- graftarbólur, óvenjulegt hárlos eða þynning hárs, húðroði, óeðlileg fitudreifing á líkamanum, sem meðal annars getur falið í sér fitutap af fótleggjum, handleggjum og úr andliti og aukna fitu á kvið, óhófleg svitamyndun, nætursviti, þykknun og kláði í húðinni vegna endurtekens klórs, húðskemmdir, húðþurrkur
- liðverkir, sársaukafullur sjúkdómur í liðamótum, bakverkur, verkur í beinum/vöðvum, eymsli eða slappleiki í vöðvum, verkur í hálsi, verkur í hand- eða fótleggjum, bólga í sinum, minnkuð þéttni steinefna í beinum
- nýrnasteinar, næturþvagli, blaðra í nýrum
- rístruflanir, brjóstastækkun hjá mönnum, einkenni tíðahvarfa
- óþægindi fyrir brjósti, hrollur, bólga í andliti, taugaóstyrkur, vanlíðunartilfinning, fyrirferð á hálsi, þroti á höndum, ökkulum eða fótum, verkur
- fækkun hvíttra blóðkorna, fækkun blóðflagna (frumur sem hjálpa til við storknun blóðs), blóðsýni sýna minnkaða nýrnastarfsemi, há blóðsykursgildi, hækkuð gildi vöðvaensíms í blóði, sykur í þvagi, rauð blóðkorn í þvagi, þyngdaraukning, aukið mittisummál, minnkun próteins (albúmíns) í blóði, lenging storknunartíma blóðs

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

- ofvirkni

Tilkynning aukaverkana

Látið lækning, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Isentress

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP eða fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

- Geymið glasið vel lokað með þurrkefninu (þurrkhylinu) í til varnar gegn raka. Ekki gleypa þurrkefnið.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Isentress inniheldur

Virka innihaldsefnið er raltegravír. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af raltegravíri (sem kalíum).

Önnur innihaldsefni eru: laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, vatnsfrítt tvíbasakalsíumfosfat, hýprómellósi 2208, póloxamer 407, natríumsterýlfúmarat og magnesíumsterat. Að auki inniheldur töfluhúðin eftirfarandi: pólývínýlalkóhól, titantvíoxíð, pólýetýlenglýkól 3350, talkúm, rautt járnnoxíð og svart járnnoxíð.

Lýsing á útliti Isentress og pakkningastærðir

Filmuhúðuð 400 mg taflan er sporöskjulaga, bleik og merkt „227“ á annarri hliðinni. Tvær pakkningastærðir eru fáanlegar: Pakkning sem inniheldur 1 glas með 60 töflum, og fjölpakkning með 3 glösum, með 60 töflum hvert. Glasið inniheldur þurrkefni.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
 Tel.: +420 277 050 000
 dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
 Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
 dpoccyprus@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@msd.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
dpoc.croatia@msd.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)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Nederland

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

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Isentress 600 mg filmhúðaðar töflur raltegravír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

Ef þú ert foreldri barns sem notar Isentress, vinsamlegast lestu þessar upplýsingar vandlega ásamt barninu.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barn þitt. Ekki má gefa það öðrum.
Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Isentress og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Isentress
3. Hvernig nota á Isentress
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Isentress
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Isentress og við hverju það er notað

Upplýsingar um Isentress

Isentress inniheldur virka efnið raltegravír. Isentress er veirulyf sem vinnur gegn HIV-veirunni (HIV). Það er veiran sem veldur alnæmi (AIDS).

Upplýsingar um verkun Isentress

Veiran framleiðir ensím sem kallast HIV integrasi. Það hjálpar veirunni að fjölga sér í frumum líkamans. Isentress kemur í veg fyrir virkni þessa ensíms. Þegar það er notað með öðrum lyfjum getur Isentress minnkað magnið af HIV í blóðinu (kallað veirubyrði) og aukið fjölda CD4 frumna (ákveðin tegund hvítra blóðkorna sem eiga stóran þátt í að hjálpa ónæmiskerfinu í baráttunni við sýkingar). Minnkun magns HIV í blóðinu getur bætt starfsemi ónæmiskerfisins. Það þýðir að líkaminn getur hugsanlega varist sýkingum betur.

Hvenær nota á Isentress

Isentress 600 mg filmhúðaðar töflur eru notaðar til að meðhöndla fullorðna og börn sem vega a.m.k. 40 kg sem sýkst hafa af HIV. Læknirinn hefur ávísað þér Isentress til að hafa hemil á HIV-sýkingunni.

2. Áður en byrjað er að nota Isentress

Ekki má nota Isentress

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir raltegravíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Isentress er notað. Mundu að Isentress er ekki lækning við HIV-sýkingu. Þetta þýðir að þú getur haldið áfram að fá sýkingar eða aðra sjúkdóma sem tengjast HIV. Haltu því áfram að mæta í reglulegt eftirlit hjá lækni á meðan þú notar þetta lyf.

Geðræn vandamál

Láttu lækinn vita ef þú hefur sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm. Greint hefur verið frá þunglyndi, þ.m.t. sjálfsvígshugleiðingum og sjálfsvígshæðun, hjá sumum sjúklingum sem tóku þetta lyf, sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm.

Beinkvillar

Sumir sjúklingar, sem eru á samsettri andretróveirumeðferð, gætu þróað með sér beinasjúkdóm sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, veruleg minnkun á virkni ónæmiskerfisins og hækkaður líkamsþyngdarstuðull, geta verið nokkrir af mörgum áhættuþáttum sem stuðla að þessum sjúkdómi. Merki um beindrep eru stirðleiki í liðum, eymsli og verkir (sérstaklega í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingu. Ef þú tekur eftir einhverju þessara einkenna skaltu láta lækinn vita.

Lifrarkvillar

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef þú hefur einhvern tíma átt við lifrarsjúkdóm að stríða, þ.m.t. lifrabólga B eða C. Læknirinn mun hugsanlega meta hversu alvarlegur lifrarsjúkdómurinn er, áður en hann ákveður hvort þú getir notað lyfið.

Sýkingar

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum strax frá því ef þú finnur fyrir einhverjum sýkingareinkennum, t.d. hita og/eða vanlíðan. Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu og fyrri sögu um tækifærissýkingar geta bólgueinkenni fyrri sýkinga komið fram, fljótlega eftir að meðferðin gegn HIV-veirunni hefst. Talið er að þetta stafi af því að ónæmissvörun líkamans sé að styrkjast, sem gerir líkamanum kleift að berjast við sýkingar sem gætu hafa verið til staðar áður, án sýnilegra einkenna.

Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

Vöðvakvillar

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn strax vita ef þú færð óútskýrða vöðvaverki, eymsli eða slappleika meðan á töku lyfsins stendur.

Húðkvillar

Ef þú færð útbrot skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn. Greint hefur verið frá alvarlegum lífshættulegum húðviðbrögðum og ofnæmisviðbrögðum hjá sumum sjúklingum sem tóku þetta lyf.

Notkun annarra lyfja samhliða Isentress

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Isentress getur milliverkað við önnur lyf. Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef þú notar, hefur nýlega notað eða kynnir hugsanlega að nota:

- sýrubindandi lyf (lyf sem mótverkar eða bindur magasýru og dregur úr meltingartruflunum og brjóstsviða)
- járnsölt (til meðferðar á og til að koma í veg fyrir járnskort eða blóðleysi). Þú skalt láta a.m.k. tvær klst. líða á milli töku járnsalta og Isentress, þar sem slík lyf geta dregið úr verkun Isentress.
- atazanavír (andretróveirulyf)
- rifampicín (lyf til meðferðar við sýkingum, t.d. berklum)
- tipranavír/ritónavír (andretróveirulyf).

Gerðu lista yfir lyfin sem þú notar til þess að sýna læknum og lyfjafæðingi.

- Þú getur beðið læknum eða lyfjafræðing um lista yfir lyf sem milliverka við Isentress.
- Þú skalt ekki byrja að taka nýtt lyf án þess að ræða við læknum. Læknirinn getur sagt þér hvort öruggt sé að taka Isentress með öðrum lyfjum.

Notkun Isentress með mat eða drykk

Sjá kafla 3.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- Ekki er mælt með notkun Isentress 1.200 mg (tvær 600 mg töflur einu sinni á dag) á meðgöngu, þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá barnshafandi konum.
- Ekki er mælt með brjóstagið hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.
- Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagið átt þú að ræða það við læknum eins fljótt og auðið er.

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyf eru notuð, ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Þú skalt ekki aka, hjóla eða stjórna vélum ef þig sundlar eftir töku lyfsins.

Isentress inniheldur laktósa

Lyfið inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Isentress inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Isentress

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi. Isentress á að nota ásamt öðrum lyfjum við HIV.

Ráðlagður skammtur

Fullorðnir, börn og unglingar sem vega a.m.k. 40 kg

Ráðlagður skammtur af Isentress er 1.200 mg tekið sem tvær 600 mg töflur til inntöku einu sinni á dag.

Ekki tryggja, brjóta né skipta töflunum þar sem það getur breytt magni lyfsins í líkamanum. Lyfið má taka með eða án matar eða drykkjar.

Isentress er einnig fáanlegt sem 400 mg tafla, tuggutafla og mixtúrukyrni.

Það má ekki skipta milli 600 mg taflna, 400 mg taflna, tuggutaflna eða mixtúrukyrnis nema ræða fyrst við læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

Ef notaður er stærri skammtur af Isentress en mælt er fyrir um

Taktu ekki fleiri töflur en læknirinn hefur ráðlagt. Ef þú hefur tekið of margar töflur, skaltu hafa samband við læknum.

Ef gleymist að nota Isentress

- Ef gleymist að taka skammt skaltu taka hann eins fljótt og þú manst eftir því.
- Ef það er hins vegar kominn tími til að taka næsta skammt, á að sleppa skammtinum sem gleymdist og halda áfram að taka lyfið eins og venjulega.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Isentress

Mikilvægt er að taka Isentress nákvæmlega eins og lækningin hefur gefið fyrirmæli um. Ekki breyta skammtinum eða hætta að taka lyfið án þess að ræða fyrst við lækningu, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing. Ekki hætta notkun þess vegna þess að:

- Það er mjög mikilvægt að þú takir öll HIV-lyfin sem þér voru ávísuð og á réttum tíma dags. Það getur stuðlað að því að lyfin virki betur. Það minnkar jafnframt líkurnar á því að lyfin hætti að verka gegn HIV (einnig nefnt lyfjaónæmi).
- Þegar Isentress birgðir þínar fara minnkandi, skaltu útvega þér meira hjá lækningu eða apóteki. Mjög mikilvægt er að verða aldrei lyfjalaus, jafnvel þótt um skamman tíma sé að ræða. Ef stutt hlé verður á lyfjagjöfnni getur veirumagníð í líkamanum aukist. Þetta getur orðið til þess að HIV-veiran myndi ónæmi gegn Isentress og meðferð við henni verði erfiðari.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir – þetta eru sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Hafðu strax samband við lækni ef þú verður vör/var við eitthvað af eftirfarandi:

- herpes sýkingu, þ.m.t. ristil
- blóðleysi, meðal annars vegna járnskorts
- einkenni um sýkingu eða bólgu
- geðraskanir
- sjálfsvígisásetning eða sjálfsvígstilraunir
- magabólgu
- lifrabólgu
- lifrabilun
- ofnæmisútbrot
- ákveðnar tegundir af nýrnakvillum
- að lyfið sé tekið inn í meira magni en ráðlagt er

Hafðu strax samband við lækni ef þú verður vör/var við einhverja af ofangreindum aukaverkunum.

Algengar aukaverkanir (eftirfarandi getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- minnkuð matarlyst
- erfiðleikar með svefn, óeðlilegir draumar, martraðir, óeðlileg hegðun, mikil depurð og tilfinning um að vera einskis virði
- sundl, höfuðverkur
- tilfinning um að allt hringsnúist
- uppbemba, kviðverkir, niðurgangur, óeðlilega mikið loft í maga eða þörmum, ógleði, uppköst, meltingartruflanir, ropi
- ákveðin tegund af útbrotum (algengari þegar lyfið er tekið ásamt darúnavíri)
- þreyta, óvenjulegt þróttleysi eða slappleiki, hiti
- hækkuð gildi lifrarprófa, óeðlileg hvít blóðkorn, hækkuð blóðfitugildi, aukið magn ensíms frá munnvatnskirtlum eða brisi

Sjaldgæfar aukaverkanir (eftirfarandi getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- hársliðursbólga (sýking í hárarótum), inflúensa, húðsýking af völdum veiru, uppköst eða niðurgangur af völdum sýkils, sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, graftarkýli í eitlum
- vörtur
- verkir í eitlum, lág gildi hvítra blóðkorna sem berjast gegn sýkingum, bólgur eitlar í hálsi, handarkrika og nára
- ofnæmisviðbrögð
- aukin matarlyst, sykursýki, aukið kólesteról og fita í blóði, há blóðsykursgildi, mikill þorsti, mikið þyngdartap, há gildi blóðfitu (t.d. kólesteróls og þríglýseríða), truflun á fitumyndun
- kvíðatilfinning, ringlunartilfinning, geðdeyfð, skapbreytingar, felmtursköst
- minnistap, verkur í hendi vegna þrýstings á taugar, truflun á athygli, sundl þegar skyndilega er breytt um líkamsstöðu, óeðlilegt bragð, aukin syfja, orkuleysi, gleymaska, migrenihöfuðverkur, minnkuð tilfinning, dofi eða slappleiki í handleggjum og/eða fótleggjum, náladofi, syfja, spennuhöfuðverkur, skjálfti, lítil gæði svefns
- sjóntruflanir
- suð, hviss, flaut, hringing eða annar viðvarandi hávaði í eyrum
- hjartsláttarónot, hægur hjartsláttur, hraður eða óreglulegur hjartsláttur
- hitasteypur, háþrýstingur
- hrjúf, hás eða þvinguð rödd, blóðnasir, nefstífla
- verkur í efri hluta maga, óþægindi í endaparmi, hægðartregða, munnþurrkur, brjóstsviði, verkur við kyngingu, brisbólga, sár eða særindi í maga eða efri hluta þarma, blæðing við endaparmsop, óþægindi í maga, tannholdsbólga, bólga, roði og eymsli í tungu.
- fitusöfnun í lifur
- graftarbólur, óvenjulegt hárlos eða þynning hárs, húðroði, óeðlileg fitudreifing á líkamanum, sem meðal annars getur falið í sér fitutap af fótleggjum, handleggjum og úr andliti og aukna fitu á kvið, óhófleg svitamyndun, nætursviti, þykknun og kláði í húðinni vegna endurtekens klórs, húðskemmdir, húðþurrkur
- liðverkir, sársaukafullur sjúkdómur í liðamótum, bakverkur, verkur í beinum/vöðvum, eymsli eða slappleiki í vöðvum, verkur í hálsi, verkur í hand- eða fótleggjum, bólga í sinum, minnkuð þéttni steinefna í beinum
- nýrnasteinar, næturþvaglát, blaðra í nýrum
- rístruflanir, brjóstastækkun hjá mönnum, einkenni tíðahvarfa
- óþægindi fyrir brjósti, hrollur, bólga í andliti, taugaóstyrkur, vanlíðunartilfinning, fyrirferð á hálsi, þroti á höndum, ökkulum eða fótum, verkur
- fækkun hvítra blóðkorna, fækkun blóðflagna (frumur sem hjálpa til við storknun blóðs), blóðsýni sýna minnkaða nýrnastarfsemi, há blóðsykursgildi, hækkuð gildi vöðvaensíms í blóði, sykur í þvagi, rauð blóðkorn í þvagi, þyngdaraukning, aukið mittisummál, minnkun próteins (albúmíns) í blóði, lenging storknunartíma blóðs

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

- ofvirkni

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Isentress

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP eða fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið glasið vel lokað með þurrkefninu (þurrkhylinu) í til varnar gegn raka. Ekki gleypa þurrkefnið.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Isentress inniheldur

Virka innihaldsefnið er raltegravír. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg af raltegravíri (sem kalíum).

Önnur innihaldsefni eru: örkristallaður sellulósi, hýprómellósi 2910, croscarmellósi natríum og magnesíumsterat. Að auki inniheldur töfluhúðin eftirfarandi: laktósaeinhýdrat, hýprómellósa 2910, títantvíoxíð, triacetín, gult járnnoxíð og svart járnnoxíð. Taflan getur einnig innihaldið örlítið magn af carnaubavaxi.

Lýsing á útliti Isentress og pakkningastærðir

Filmuhúðuð 600 mg taflan er sporöskjulaga, gul með kennimerki MSD og „242“ á annarri hliðinni og slétt á hinni.

Tvær pakkningastærðir eru fáanlegar: Pakkning sem inniheldur 1 glas með 60 töflum og fjölpakkning með 3 glösum, með 60 töflum hvert. Glasið inniheldur þurrkefni.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@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@msd.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
dpoc.croatia@msd.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)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Nederland

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

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Isentress 25 mg tuggutöflur
Isentress 100 mg tuggutöflur
raltegravír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

Ef þú ert foreldri barns sem notar Isentress, vinsamlegast lestu þessar upplýsingar vandlega ásamt barninu.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barn þitt. Ekki má gefa það öðrum.
Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Isentress og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Isentress
3. Hvernig nota á Isentress
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Isentress
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Isentress og við hverju það er notað

Upplýsingar um Isentress

Isentress inniheldur virka efnið raltegravír. Isentress er veirulyf sem vinnur gegn HIV-veirunni (HIV). Það er veiran sem veldur alnæmi (AIDS).

Upplýsingar um verkun Isentress

Veiran framleiðir ensím sem kallast HIV integrasi. Það hjálpar veirunni að fjölga sér í frumum líkamans. Isentress kemur í veg fyrir virkni þessa ensíms. Þegar það er notað með öðrum lyfjum getur Isentress minnkað magnið af HIV í blóðinu (kallað veirubyrði) og aukið fjölda CD4 frumna (ákveðin tegund hvítra blóðkorna sem eiga stóran þátt í að hjálpa ónæmiskerfinu í baráttunni við sýkingar). Minnkun magns HIV í blóðinu getur bætt starfsemi ónæmiskerfisins. Það þýðir að líkaminn getur hugsanlega varist sýkingum betur.

Hvenær nota á Isentress

Isentress er notað til meðferðar á þeim sem sýkst hafa af HIV. Læknirinn hefur ávísað þér Isentress til að hafa hemil á HIV-sýkingunni.

2. Áður en byrjað er að nota Isentress

Ekki má nota Isentress

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir raltegravíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Isentress er notað.

Mundu að Isentress er ekki lækning við HIV-sýkingu. Þetta þýðir að þú getur haldið áfram að fá sýkingar eða aðra sjúkdóma sem tengjast HIV. Haltu því áfram að mæta í reglulegt eftirlit hjá lækni á meðan þú notar þetta lyf.

Geðræn vandamál

Láttu lækinn vita ef þú hefur sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm. Greint hefur verið frá þunglyndi, þ.m.t. sjálfsvígshugleiðingum og sjálfsvígshæðun, hjá sumum sjúklingum sem tóku þetta lyf, sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm.

Beinkvillar

Sumir sjúklingar, sem eru á samsettri andretróveirumeðferð, gætu þróað með sér beinasjúkdóm sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, veruleg minnkun á virkni ónæmiskerfisins og hækkaður líkamsþyngdarstuðull, geta verið nokkrir af mörgum áhættuþáttum sem stuðla að þessum sjúkdómi. Merki um beindrep eru stíðleiki í liðum, eymsli og verkir (sérstaklega í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingu. Ef þú tekur eftir einhverju þessara einkenna skaltu láta lækinn vita.

Liffrarkvillar

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef þú hefur einhvern tíma átt við lifrarsjúkdóm að stríða, þ.m.t. lifrabólga B eða C. Læknirinn mun hugsanlega meta hversu alvarlegur lifrarsjúkdómurinn er, áður en hann ákveður hvort þú getir notað lyfið.

Sýkingar

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum strax frá því ef þú finnur fyrir einhverjum sýkingareinkennum, t.d. hita og/eða vanlíðan. Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu og fyrri sögu um tækifærissýkingar geta bólgueinkenni fyrri sýkinga komið fram, fljótlega eftir að meðferðin gegn HIV-veirunni hefst. Talið er að þetta stafi af því að ónæmissvörun líkamans sé að styrkjast, sem gerir líkamanum kleift að berjast við sýkingar sem gætu hafa verið til staðar áður, án sýnilegra einkenna.

Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færist upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

Vöðvakvillar

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn strax vita ef þú færð óútskýrða vöðvaverki, eymsli eða slappleika meðan á töku lyfsins stendur.

Húðkvillar

Ef þú færð útbrot skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn. Greint hefur verið frá alvarlegum lífshættulegum húðviðbrögðum og ofnæmisviðbrögðum hjá sumum sjúklingum sem tóku þetta lyf.

Notkun annarra lyfja samhliða Isentress

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, hvort sem þau fást með eða án lyfseðils.

Isentress gæti haft milliverkanir við önnur lyf.

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú notar, hefur nýlega notað eða gætir komið til með að nota:

- sýrubindandi lyf (lyf sem mótverkar eða bindur magasýru og dregur úr meltingartruflunum og brjóstsviða). Ekki er mælt með töku Isentress með ákveðnum sýrubindandi lyfjum (þeim sem innihalda ál og/eða magnesíum). Ráðfærðu þig við lækinn um önnur sýrubindandi lyf sem þú getur tekið.

- járnsölt (til meðferðar á og til að koma í veg fyrir járnskort eða blóðleysi). Þú skalt láta a.m.k. tvær klst. líða á milli töku járnsalta og Isentress, þar sem slík lyf geta dregið úr verkun Isentress.
- rifampicín (lyf til meðferðar við sýkingum, t.d. berklum), þar sem það getur minnkað magn Isentress í blóði. Það getur verið að lækningin muni íhuga að auka Isentress skammtinn ef þú tekur rifampicín.

Notkun Isentress með mat eða drykk

Sjá kafla 3.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- Ekki er mælt með notkun Isentress tuggutaflna á meðgöngu, þar sem þær hafa ekki verið rannsakaðar hjá barnshafandi konum.
- Ekki er mælt með brjóstagjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.
- Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagjöf átt þú að ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyf eru notuð, ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Þú skalt ekki aka, hjóla eða stjórna vélum ef þig sundlar eftir töku lyfsins.

Isentress 25 mg tuggutafla

Isentress 25 mg tuggutafla inniheldur frúktósa

Lyfið inniheldur allt að 0,54 mg af frúktósa í hverri töflu.

Frúktósi getur valdið tannskemmdum.

Isentress 25 mg tuggutafla inniheldur sorbitól

Lyfið inniheldur allt að 1,5 mg af sorbitóli (E 420) í hverri töflu.

Isentress 25 mg tuggutafla inniheldur súkrósa

Lyfið inniheldur allt að 3,5 mg af súkrósa í hverri 25 mg tuggutöflu.

Súkrósi getur skemmt tennur.

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Isentress 25 mg tuggutafla inniheldur aspartam

Lyfið inniheldur allt að 0,47 mg af aspartam (E 951) í hverri 25 mg tuggutöflu sem samsvarar allt að 0,05 mg af fenýlalaníni. Aspartam breytist í fenýlalanín. Það getur verið skaðlegt þeim sem eru með fenýlketónmigu (PKU), sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem fenýlalanín safnast upp því líkaminn getur ekki fjarlægt það með fullnægjandi hætti.

Isentress 25 mg tuggutafla inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Isentress 100 mg tuggutafla

Isentress 100 mg tuggutafla inniheldur frúktósa

Lyfið inniheldur allt að 1,07 mg af frúktósa í hverri töflu.

Frúktósi getur valdið tannskemmdum.

Isentress 100 mg tuggutafla inniheldur sorbitól

Lyfið inniheldur allt að 2,9 mg af sorbitóli (E 420) í hverri töflu.

Isentress 100 mg tuggutafla inniheldur súkrósa

Lyfið inniheldur allt að 7 mg af súkrósa í hverri 100 mg tuggutöflu. Súkrósi getur skemmt tennur.

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Isentress 100 mg tuggutafla inniheldur aspartam

Lyfið inniheldur allt að 0,93 mg aspartam (E 951) í hverri 100 mg tuggutöflu sem samsvarar allt að 0,10 mg af fenýlalaníni. Aspartam breytist í fenýlalanín. Það getur verið skaðlegt þeim sem eru með fenýlketónmigu (PKU), sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem fenýlalanín safnast upp því líkaminn getur ekki fjarlægt það með fullnægjandi hætti.

Isentress 100 mg tuggutafla inniheldur nartíum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Isentress

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum. Isentress á að nota ásamt öðrum lyfjum við HIV.

100 mg tuggutöflunum má skipta í jafna helminga. Hins vegar skal forðast að brjóta töflurnar ef mögulegt er.

Ráðlagður skammtur**Skammtur handa börnum 2 til 11 ára**

Læknirinn mun reikna út réttan skammt af tuggutöflum út frá aldri og þyngd barnsins. Skammturinn má ekki vera meiri en 300 mg tvisvar á sólarhring. Læknirinn mun segja þér hversu margar tuggutöflur barnið á að taka.

Isentress er einnig fáanlegt sem 400 mg tafla, 600 mg tafla og mixtúrukyrni, dreifa. Það má ekki skipta milli tuggutaflna, mixtúrukyrnis eða 600 mg taflna eða 400 mg taflna nema ræða fyrst við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

Börn eiga að fara reglulega til læknisins, þar sem aðlaga þarf skammta Isentress eftir því sem þau eldast, vaxa eða þyngjast. Læknirinn gæti einnig viljað ávísa 400 mg töflum þegar þau geta gleypst töflu.

Þetta lyf má taka með eða án matar eða drykkjar.

Ef notaður er stærri skammtur af Isentress en mælt er fyrir um

Taktu ekki fleiri töflur en lækningurinn hefur ávísað. Ef þú hefur tekið of margar töflur, skaltu hafa samband við lækinn.

Ef gleymist að nota Isentress

- Ef gleymist að taka skammt skaltu taka hann eins fljótt og þú manst eftir því.
- Ef það er hins vegar kominn tími til að taka næsta skammt, á að sleppa skammtinum sem gleymdist og halda áfram að taka lyfið eins og venjulega.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Isentress

Mikilvægt er að taka Isentress nákvæmlega eins og lækningin hefur gefið fyrirmæli um. Ekki breyta skammtinum eða hætta að taka lyfið án þess að ræða fyrst við lækningu, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing. Ekki hætta notkun þess vegna þess að:

- Það er mjög mikilvægt að þú takir öll HIV-lyfin sem þér voru ávísuð og á réttum tíma dags. Það getur stuðlað að því að lyfin virki betur. Það minnkar jafnframt líkurnar á því að lyfin hætti að verka gegn HIV (einnig nefnt lyfjaónæmi).
- Þegar Isentress birgðir þínar fara minnkandi, skaltu útvega þér meira hjá lækningu eða apótekiinu. Mjög mikilvægt er að verða aldrei lyfjalaus, jafnvel þótt um skammta tíma sé að ræða. Ef stutt hlé verður á lyfjagjöfnni getur veirumagníð í líkamanum aukist. Þetta getur orðið til þess að HIV-veiran myndi ónæmi gegn Isentress og meðferð við henni verði erfiðari.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir – þetta eru sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá all að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Hafðu strax samband við lækni ef þú verður vör/var við eitthvað af eftirfarandi:

- herpes sýkingu, þ.m.t. ristil
- blóðleysi, meðal annars vegna járnskorts
- einkenni um sýkingu eða bólgu
- geðraskanir
- sjálfsvígisásetning eða sjálfsvígstilraunir
- magabólgu
- lifrabólgu
- lifrabilun
- ofnæmisútbrot
- ákveðnar tegundir af nýrnakvillum
- að lyfið sé tekið inn í meira magni en ráðlagt er

Hafðu strax samband við lækni ef þú verður vör/var við einhverja af ofangreindum aukaverkunum.

Algengar aukaverkanir (eftirfarandi getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- minnkuð matarlyst
- erfiðleikar með svefn, óeðlilegir draumar, martraðir, óeðlileg hegðun, mikil depurð og tilfinning um að vera einskis virði
- sundl, höfuðverkur
- tilfinning um að allt hringsnúist
- uppbemba, kviðverkur, niðurgangur, óeðlilega mikið loft í maga eða þörmum, ógleði, uppköst, meltingartruflanir, ropi
- ákveðin tegund af útbrotum (algengari þegar lyfið er tekið ásamt darúnavíri)
- þreyta, óvenjulegt þróttleysi eða slappleiki, hiti
- hækkuð gildi lifrarprófa, óeðlileg hvít blóðkorn, hækkuð blóðfitugildi, aukið magn ensíms frá munnvatnaskirtlum eða brisi

Sjaldgæfar aukaverkanir (eftirfarandi getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- hársliðursbólga (sýking í hárarótum), inflúensa, húðsýking af völdum veiru, uppköst eða niðurgangur af völdum sýkils, sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, graftarkýli í eitlum
- vörtur
- verkir í eitlum, lág gildi hvítra blóðkorna sem berjast gegn sýkingum, bólgur eitlar í hálsi, handarkrika og nára

- ofnæmisviðbrögð
- aukin matarlyst, sykursýki, aukið kólesteról og fita í blóði, há blóðsykursgildi, mikill þorsti, mikið þyngdartap, há gildi blóðfitu (t.d. kólesteróls og þríglýseríða), truflun á fitumyndun
- kvíðatilfinning, ringlunartilfinning, geðdeyfð, skapbreytingar, felmtursköst
- minnistap, verkur í hendi vegna þrýstings á taugar, truflun á athygli, sundl þegar skyndilega er breytt um líkamsstöðu, óeðlilegt bragð, aukin syfja, orkuleysi, gleymaska, migrenihöfuðverkur, minnkuð tilfinning, dofi eða slappleiki í handleggjum og/eða fótleggjum, náladofi, syfja, spennuhöfuðverkur, skjálfti, lítil gæði svefns
- sjóntruflanir
- suð, hviss, flaut, hringing eða annar viðvarandi hávaði í eyrum
- hjartsláttarónot, hægur hjartsláttur, hraður eða óreglulegur hjartsláttur
- hitasteypur, háþrýstingur
- hrjúf, hás eða þvinguð rödd, blóðnasir, nefstífla
- verkur í efri hluta maga, óþægindi í endaparmi, hægðartregða, munnþurrkur, brjóstsviði, verkur við kyngingu, brisbólga, sár eða særindi í maga eða efri hluta þarma, blæðing við endaparmsop, óþægindi í maga, tannholdsbólga, bólga, roði og eymsli í tungu.
- fitusöfnun í lifur
- graftarbólur, óvenjulegt hárlos eða þynning hárs, húðroði, óeðlileg fitudreifing á líkamanum, sem meðal annars getur falið í sér fitutap af fótleggjum, handleggjum og úr andliti og aukna fitu á kvið, óhófleg svitamyndun, nætursviti, þykkun og kláði í húðinni vegna endurtekens klórs, húðskemmdir, húðþurrkur
- liðverkur, sársaukafullur sjúkdómur í liðamótum, bakverkur, verkur í beinum/vöðvum, eymsli eða slappleiki í vöðvum, verkur í hálsi, verkur í hand- eða fótleggjum, bólga í sinum, minnkuð þéttni steinefna í beinum
- nýrnasteinar, næturþvaglát, blaðra í nýrum
- rístruflanir, brjóstastækkun hjá mönnum, einkenni tíðahvarfa
- óþægindi fyrir brjósti, hrollur, bólga í andliti, taugaóstyrkur, vanlíðunartilfinning, fyrirferð á hálsi, þroti á höndum, ökkulum eða fótum, verkur
- fækkun hvítra blóðkorna, fækkun blóðflagna (frumur sem hjálpa til við storknun blóðs), blóðsýni sýna minnkaða nýrnastarfsemi, há blóðsykursgildi, hækkuð gildi vöðvaensíms í blóði, sykur í þvagi, rauð blóðkorn í þvagi, þyngdaraukning, aukið mittisummál, minnkun próteins (albúmíns) í blóði, lenging storknunartíma blóðs

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

- ofvirkni

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Isentress

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP eða fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið glasið vel lokað með þurrkefninu (þurrkhylinu) í til varnar gegn raka. Ekki gleypa þurrkefnið.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins áður en innsigli er brotið.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Isentress inniheldur

Virka innihaldsefnið er raltegravír.

25 mg tuggutöflur:

Hver tuggutafla inniheldur 25 mg af raltegravíri (sem kalíum).

Önnur innihaldsefni eru: hýdroxýprópýlsellulósi, súkralósi, natríumsakkarín, natríumsítrattvíhýdrat, mannítól (E 421), gult járnóxið, monoammóníumglýsýrrisínat, sorbitól (E 420), frúktósi, náttúruleg og tilbúin bragðefni (appelsínu, banana og bragðeyðandi), aspartam (E 951), súkrósi, crospovidon gerð A, magnesíumsterat, natríumsterýlfúmarat, etýlsellulósi 20cP, ammóníumhýdroxíð, meðallangar þríglýseríðkeðjur, olíusýra, hýpromellósi 2910/6cP, makrógól/PEG 400.

100 mg tuggutöflur:

Hver tuggutafla inniheldur 100 mg af raltegravíri (sem kalíum).

Önnur innihaldsefni eru: hýdroxýprópýlsellulósi, súkralósi, natríumsakkarín, natríumsítrattvíhýdrat, mannítól (E 421), rautt járnóxið, gult járnóxið, monoammóníumglýsýrrisínat, sorbitól (E 420), frúktósi, náttúruleg og tilbúin bragðefni (appelsínu, banana og bragðeyðandi), aspartam (E 951), súkrósi, crospovidon gerð A, magnesíumsterat, natríumsterýlfúmarat, etýlsellulósi 20 cP, ammóníumhýdroxíð, meðallangar þríglýseríðkeðjur, olíusýra, hýpromellósi 2910/6cP, makrógól/PEG 400.

Lýsing á útliti Isentress og pakkingastærðir

Isentress 25 mg tuggutöflur:

Tuggutaflan með appelsínu-bananabragðinu er kringlótt, fölgul, með kennimerki MSD á annarri hliðinni og „473“ á hinn hliðinni.

Ein pakkingastærð er fáanleg: 1 glas með 60 töflum. Glasið inniheldur þurrkefni.

Isentress 100 mg tuggutöflur:

Tuggutaflan með appelsínu-bananabragðinu er sporöskjulaga, fölappelsínugul með deiliskoru á báðum hliðum og kennimerki MSD og „477“ á annarri hliðinni og án áletrunar á hinn hliðinni. Ein pakkingastærð er fáanleg: 1 glas með 60 töflum. Glasið inniheldur þurrkefni.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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@msd.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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.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@msd.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
dpoc.croatia@msd.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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

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

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@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)
dpoccyprus@msd.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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Isentress 100 mg mixtúrukyrni, dreifa raltegravír

Ef þú ert foreldri barns sem notar Isentress, vinsamlegast lestu þessar upplýsingar vandlega. Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa barninu lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Isentress og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Isentress
3. Hvernig nota á Isentress
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Isentress
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. **Leiðbeiningar um notkun** – sjá bæklinginn um blöndun og gjöf lyfsins.

1. Upplýsingar um Isentress og við hverju það er notað

Upplýsingar um Isentress

Isentress inniheldur virka efnið raltegravír. Isentress er veirulyf sem vinnur gegn alnæmisveirunni (HIV). Það er veiran sem veldur alnæmi (AIDS).

Upplýsingar um verkun Isentress

Veiran framleiðir ensím sem kallast HIV integrasi. Það hjálpar veirunni að fjölga sér í frumum líkamans. Isentress kemur í veg fyrir virkni þessa ensíms. Þegar það er notað með öðrum lyfjum getur Isentress minnkað magnið af HIV í blóðinu (kallað veirubyrði) og aukið fjölda CD4 frumna (ákveðin tegund hvítra blóðkorna sem eiga stóran þátt í að hjálpa ónæmiskerfinu í baráttunni við sýkingar). Minnkun magns HIV í blóðinu getur bætt starfsemi ónæmiskerfisins. Það þýðir að líkaminn getur hugsanlega varist sýkingum betur.

Hvenær nota á Isentress

Isentress er notað til að meðhöndla fullorðna, unglinga, börn, smábörn og ungbörn sem sýkst hafa af HIV og til meðferðar á nýfæddum börnum sem hafa verið útsett fyrir HIV-1 sýkingu hjá móður. Læknirinn hefur ávísað þér Isentress til að hafa hemil á HIV-sýkingunni.

2. Áður en byrjað er að nota Isentress

Ekki má nota Isentress

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir raltegravíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Isentress er notað.

Mundu að Isentress er ekki lækning við HIV-sýkingu. Þetta þýðir að þú getur haldið áfram að fá sýkingar eða aðra sjúkdóma sem tengjast HIV. Haltu því áfram að mæta í reglulegt eftirlit hjá lækni á meðan þú notar þetta lyf.

Geðræn vandamál

Láttu lækinn vita ef þú hefur sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm. Greint hefur verið frá þunglyndi, þ.m.t. sjálfsvígshugleiðingum og sjálfsvígshæðun, hjá sumum sjúklingum sem tóku þetta lyf, sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm.

Beinkvillar

Sumir sjúklingar, sem eru á samsettri andretróveirumeðferð, gætu þróað með sér beinasjúkdóm sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, veruleg minnkun á virkni ónæmiskerfisins og hækkaður líkamsþyngdarstuðull, geta verið nokkrir af mörgum áhættuþáttum sem stuðla að þessum sjúkdómi. Merki um beindrep eru stíðleiki í liðum, eymsli og verkir (sérstaklega í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingu. Ef þú tekur eftir einhverju þessara einkenna skaltu láta lækinn vita.

Liffrarkvillar

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef þú hefur einhvern tíma átt við lifrarsjúkdóm að stríða, þ.m.t. lifrabólga B eða C. Læknirinn mun hugsanlega meta hversu alvarlegur lifrarsjúkdómurinn er, áður en hann ákveður hvort þú getir notað lyfið.

Sýkingar

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum strax frá því ef þú finnur fyrir einhverjum sýkingareinkennum, t.d. hita og/eða vanlíðan. Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu og fyrri sögu um tækifærissýkingar geta bólgueinkenni fyrri sýkinga komið fram, fljótlega eftir að meðferðin gegn HIV-veirunni hefst. Talið er að þetta stafi af því að ónæmissvörun líkamans sé að styrkjast, sem gerir líkamanum kleift að berjast við sýkingar sem gætu hafa verið til staðar áður, án sýnilegra einkenna.

Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færist upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

Vöðvakvillar

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn strax vita ef þú færð óútskýrða vöðvaverki, eymsli eða slappleika meðan á töku lyfsins stendur.

Húðkvillar

Ef þú færð útbrot skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn. Greint hefur verið frá alvarlegum lífshættulegum húðviðbrögðum og ofnæmisviðbrögðum hjá sumum sjúklingum sem tóku þetta lyf.

Notkun annarra lyfja samhliða Isentress

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, hvort sem þau fást með eða án lyfseðils.

Isentress gæti haft milliverkanir við önnur lyf.

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú notar, hefur nýlega notað eða gætir komið til með að nota:

- sýrubindandi lyf (lyf sem mótverkar eða bindur magasýru og dregur úr meltingartruflunum og brjóstsviða). Ekki er mælt með töku Isentress með ákveðnum sýrubindandi lyfjum (þeim sem

innihalda ál og/eða magnesíum). Ráðfærðu þig við lækinn um önnur sýrubindandi lyf sem þú getur tekið.

- járnsölt (til meðferðar á og til að koma í veg fyrir járnskort eða blóðleysi). Þú skalt láta a.m.k. tvær klst. líða á milli töku járnsalta og Isentress, þar sem slík lyf geta dregið úr verkun Isentress.
- rifampicín (lyf til meðferðar við sýkingum, t.d. berklum), þar sem það getur minnkað magn Isentress í blóði. Það getur verið að lækinn muni íhuga að auka Isentress skammtinn ef þú tekur rifampicín.

Notkun Isentress með mat eða drykk

Sjá kafla 3.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- Ekki er mælt með notkun Isentress mixtúrukyrnis, dreifu á meðgöngu, þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá barnshafandi konum.
- Ekki er mælt með brjóstagið hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.
- Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugast brjóstagið átt þú að ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.

Leitaðu ráða hjá lækni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyf eru notuð, ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Þú skalt ekki aka, hjóla eða stjórna vélum ef þig sundlar eftir töku lyfsins.

Isentress 100 mg mixtúrukyrni, dreifa inniheldur frúktósa

Lyfið inniheldur allt að 0,5 mg af frúktósa í hverjum skammtapoka.

Frúktósi getur valdið tannskemmdum.

Isentress 100 mg mixtúrukyrni, dreifa inniheldur sorbitól

Lyfið inniheldur allt að 1,5 mg af sorbitóli (E 420) í hverjum skammtapoka.

Isentress 100 mg mixtúrukyrni, dreifa inniheldur súkrósa

Lyfið inniheldur allt að 4,7 mg af súkrósa í hverjum skammtapoka.

Súkrósi getur skemmt tennur.

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Isentress 100 mg mixtúrukyrni, dreifa inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Isentress

Gefið barninu lyfið alltaf eins og lækinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum. Isentress á að nota ásamt öðrum lyfjum við HIV.

- Sjá notkunarleiðbeiningar í bæklingnum um hvernig eigi að blanda og gefa skammt af Isentress. Geymdu bæklinginn og farðu eftir honum í hvert sinn sem þú útbýrð lyfið. Hafðu bæklinginn meðferðis þegar þú ferð til læknisins með barnið.
- Vertu viss um að lækinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn útskýri fyrir þér hvernig eigi að blanda lyfið og gefa barninu réttan skammt.
- Nauðsynlegt er að blanda kygnið með vatni fyrir notkun. Þú verður að gefa barninu skammtinn innan 30 mínútna frá blöndun.

- Skammturinn breytist með tímanum. Vertu viss um að fylgja leiðbeiningum læknisins. Læknirinn lætur þig vita hvort og hvenær þú eigir að hætta að gefa barninu Isentress.

Ráðlagður skammtur

Læknirinn reiknar út réttan skammt af mixtúrukyni, dreifu út frá aldri og þyngd barnsins. Læknirinn segir þér hversu mikið af mixtúru, dreifu barnið á að fá.

Barnið má taka lyfið með mat og drykk eða án.

Isentress er einnig fáanlegt sem 400 mg tafla, 600 mg tafla og tuggutafla.

Það má ekki skipta milli mixtúrukynis, tuggutaflna, 600 mg taflna eða 400 mg taflna nema ræða fyrst við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

Börn eiga að fara reglulega til læknisins, þar sem aðlaga þarf skammta Isentress eftir því sem þau eldast, vaxa eða þyngjast. Læknirinn gæti einnig viljað ávísar tuggutöflum þegar þau geta tuggið töflu.

Ef notaður er stærri skammtur af Isentress en mælt er fyrir um

Taktu ekki meira af Isentress en læknirinn hefur ávísað. Ef þú hefur tekið of mikið af lyfinu en ávísað hefur verið, skaltu hafa samband við lækninn.

Ef gleymist að nota Isentress

- Ef gleymist að taka skammt skaltu taka hann eins fljótt og þú manst eftir því.
- Ef það er hins vegar kominn tími til að taka næsta skammt, á að sleppa skammtinum sem gleymdist og halda áfram að taka lyfið eins og venjulega.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Isentress

Mikilvægt er að taka Isentress nákvæmlega eins og læknirinn hefur gefið fyrirmæli um. Ekki breyta skammtinum eða hætta að taka lyfið án þess að ræða fyrst við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing. Ekki hætta notkun þess vegna þess að:

- Það er mjög mikilvægt að þú takir öll HIV-lyfin sem þér voru ávísuð og á réttum tíma dags. Það getur stuðlað að því að lyfin virki betur. Það minnkar jafnframt líkurnar á því að lyfin hætti að verka gegn HIV (einnig nefnt lyfjaónæmi).
- Þegar Isentress birgðir þínar fara minnkandi, skaltu útvega þér meira hjá lækninum eða apótekinu. Mjög mikilvægt er að verða aldrei lyfjalaus, jafnvel þótt um skamman tíma sé að ræða. Ef stutt hlé verður á lyfjagjöfnni getur veirumagnið í líkamanum aukist. Þetta getur orðið til þess að HIV veiran myndi ónæmi gegn Isentress og meðferð við henni verði erfiðari.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir – þetta eru sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá all að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Hafðu strax samband við lækni ef þú verður vör/var við eitthvað af eftirfarandi:

- herpes sýkingu, þ.m.t. ristil
- blóðleysi, meðal annars vegna járnskorts
- einkenni um sýkingu eða bólgu
- geðraskanir
- sjálfsvígisásetning eða sjálfsvígstilraunir
- magabólgu
- lifrabólgu
- lifrabilun

- ofnæmisútbrot
- ákveðnar tegundir af nýrnakvillum
- að lyfið sé tekið inn í meira magni en ráðlagt er

Hafðu strax samband við lækni ef þú verður vör/var við einhverja af ofangreindum aukaverkunum.

Algengar aukaverkanir (eftirfarandi getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- minnkuð matarlyst
- erfiðleikar með svefn, óeðlilegir draumar, martraðir, óeðlileg hegðun, mikil depurð og tilfinning um að vera einskis virði
- sundl, höfuðverkur
- tilfinning um að allt hringsnúist
- uppbemba, kviðverkur, niðurgangur, óeðlilega mikið loft í maga eða þörmum, ógleði, uppköst, meltingartruflanir, ropi
- ákveðin tegund af útbrotum (algengari þegar lyfið er tekið ásamt darúnavíri)
- þreyta, óvenjulegt þróttleysi eða slappleiki, hiti
- hækkuð gildi lifrarprófa, óeðlileg hvít blóðkorn, hækkuð blóðfitugildi, aukið magn ensíms frá munnvatnskirtlum eða brisi

Sjaldgæfar aukaverkanir (eftirfarandi getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- hársliðursbólga (sýking í hárarótum), influensa, húðsýking af völdum veiru, uppköst eða niðurgangur af völdum sýkils, sýkingar í efri hluta öndunarvegna, graftarkýli í eitlum
- vörtur
- verkir í eitlum, lág gildi hvítra blóðkorna sem berjast gegn sýkingum, bólgur eitlar í hálsi, handarkrika og nára
- ofnæmisviðbrögð
- aukin matarlyst, sykursýki, aukið kólesteról og fita í blóði, há blóðsykursgildi, mikill þorsti, mikið þyngdartap, há gildi blóðfitu (t.d. kólesteróls og þríglýseríða), truflun á fitumyndun
- kviðatilfinning, ringlunartilfinning, geðdeyfð, skapbreytingar, felmtursköst
- minnistap, verkur í hendi vegna þrýstings á taugar, truflun á athygli, sundl þegar skyndilega er breytt um líkamsstöðu, óeðlilegt bragð, aukin syfja, orkuleysi, gleymaska, mígrenihöfuðverkur, minnkuð tilfinning, dofi eða slappleiki í handleggjum og/eða fótleggjum, náladofi, syfja, spennuhöfuðverkur, skjálfti, lítil gæði svefns
- sjóntruflanir
- suð, hviss, flaut, hringing eða annar viðvarandi hávaði í eyrum
- hjartsláttarónot, hægur hjartsláttur, hraður eða óreglulegur hjartsláttur
- hitasteypur, háþrýstingur
- hrjúf, hás eða þvinguð rödd, blóðnasir, nefstífla,
- verkur í efri hluta maga, óþægindi í endaparmi, hægðartregða, munnþurrkur, brjóstsviði, verkur við kyngingu, brisbólga, sár eða særindi í maga eða efri hluta þarma, blæðing við endaparmsop, óþægindi í maga, tannholdsbólga, bólga, roði og eymsli í tungu.
- fitusöfnun í lifur
- graftarbólur, óvenjulegt hárlos eða þynning hárs, húðroði, óeðlileg fitudreifing á líkamanum, sem meðal annars getur falið í sér fitutap af fótleggjum, handleggjum og úr andliti og aukna fitu á kvið, óhófleg svitamyndun, nætursviti, þykknun og kláði í húðinni vegna endurtekens klórs, húðskemmdir, húðþurrkur
- liðverkur, sársaukafullur sjúkdómur í liðamótum, bakverkur, verkur í beinum/vöðvum, eymsli eða slappleiki í vöðvum, verkur í hálsi, verkur í hand- eða fótleggjum, bólga í sinum, minnkuð þéttni steinefna í beinum
- nýrnasteinar, næturþvaglát, blaðra í nýrum
- ristuflanir, brjóstastækkun hjá mönnum, einkenni tíðahvarfa
- óþægindi fyrir brjósti, hrollur, bólga í andliti, taugaóstyrkur, vanlíðunartilfinning, fyrirferð á hálsi, þroti á höndum, ökkulum eða fótum, verkur
- fækkun hvítra blóðkorna, fækkun blóðflagna (frumur sem hjálpa til við storknun blóðs), blóðsýni sýna minnkaða nýrnastarfsemi, há blóðsykursgildi, hækkuð gildi vöðvaensíms í blóði,

sykur í þvagi, rauð blóðkorn í þvagi, þyngdaraukning, aukið mittisummál, minnkun próteins (albúmins) í blóði, lenging storknunartíma blóðs

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

- ofvirkni

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Isentress

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og skammtapokunum á eftir EXP eða fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Gefa á mixtúrkynri, dreifu innan 30 mínútna frá blöndun.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
- Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Ekki opna Isentress skammtapokana fyrr en rétt áður en skammtur er útbúinn.

Sjá bæklinginn með notkunarleiðbeiningunum um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Isentress inniheldur

Virka innihaldsefnið er raltegravír. Hver einnota skammtapoki af mixtúrukynri, dreifu inniheldur 100 mg af raltegravíri (sem kalíum).

Önnur innihaldsefni eru: hýdroxýprópýlsellulósi, súkralósi, mannítól (E 421), monoammóníumglýsyrrisínat, sorbitól (E 420), frúktósi, banana bragðefni, súkrósa, crospovidon gerð A, magnesíumsterat, etýlsellulósi 20 cP, ammóníum hýdroxíð, meðallangar þrigglýseríðkeðjur, olíusýra, hýprómellósi 2910/6cP, makrógól/PEG 400, örkristallaður sellulósi og natríumkarmellósi.

Lýsing á útliti Isentress og pakkningastærðir

Mixtúrukynri, dreifa með bananabragði er hvítt til beinhvítt duft sem getur innihaldið gular eða drapplitaðar til gulbrúnar agnir í einnota skammtapoka.

Ein pakkningastærð er fáanleg: 1 askja með 60 skammtapokum, tveimur 10 ml sprautum, tveimur 3 ml sprautum, tveimur 1 ml sprautum, tveimur blöndunarbikurum, þessum fylgiseðli og bæklingi með notkunarleiðbeiningum. Hver einnota skammtapoki inniheldur 100 mg raltegravír sem á að blanda í 10 ml af vatni, þá næst endanlegur styrkur sem er 10 mg/ml.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.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@msd.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
dpoc.croatia@msd.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@msd.com

Malta

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

Nederland

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

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.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)
dpoccyprus@msd.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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

Notkunarleiðbeiningar:

Hafðu bæklinginn meðferðis í læknisheimsóknir með barnið.

Isentress 100 mg mixtúrukyrni, dreifa
raltegravír

Notkunarleiðbeiningar
fyrir ungbörn og smábörn

Þú verður að lesa og skilja notkunarleiðbeiningarnar.

Áður en þú byrjar

Athugaðu: Læknirinn á að sýna þér hvernig á að útbúa og gefa Isentress mixtúru.

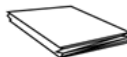
- Þú þarft að skilja þessar leiðbeiningar áður en þú byrjar. Ef eitthvað er óljóst skaltu hringja í lækinn.
- Mjög mikilvægt er að mæla vatnið og Isentress nákvæmlega með notkun réttar sprautu.
- Áður en þú gefur barninu Isentress skaltu athuga fyrningardagsetninguna. Fyrningardagsetningin er á öskjunni og á Isentress skammtapokunum.
- Magn Isentress fer eftir aldri og þyngd barnsins, þannig að það breytist með tímanum. Læknirinn lætur vita um réttan skammt í hverri heimsókn þegar barnið hefur verið vigtað. Mundu eftir að fara í allar læknisheimsóknir til þess að fá upplýsingar um nýjan skammt eftir því sem barnið stækkar. Fyrstu viku barnsins fær það Isentress einu sinni á dag. Síðan er það gefið tvisvar á dag.
- Í bæklingnum eru upplýsingar um:
 - blöndun Isentress í vökvaform
 - hvernig á að mæla réttan skammt með notkun sprautu
 - hvernig á að gefa barninu Isentress
 - frágang

Innihald búnaðarins:

- Askja



- Leiðbeiningar (þessi bæklingur)



- Fylgiseðill

- 2 blöndunarbikarar



60 skammtapokar með Isentress kyrni



- 6 sprautur



2 **bláar** (10 ml) sprautur



2 **grænar** (3 ml) sprautur



2 **hvítar** (1 ml) sprautur

Í búnaðnum er auka bikar og sprautusettt ef eitthvað týnist eða skemmist. Ekki nota bikar eða sprautu sem hefur orðið fyrir skemmdum.

Prep 1 Undirbúningur

- Komdu barninu fyrir á öruggum stað. Þú þarft að nota báðar hendur til þess að útbúa Isentress.
- Þvoðu þér um hendurnar með sápu og vatni.
- Taktu það til sem þarf til að útbúa einn skammt og láttu á hreinan flöt:



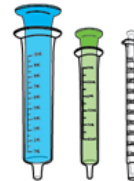
1 blöndunarbikar
(Notaðu flípann á blöndunarbikarnum til þess taka lokið af)



1 skammtapoki með Isentress kynri



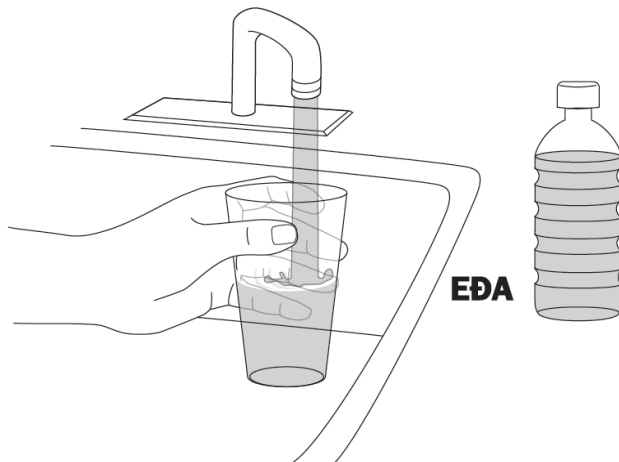
hreint glas



3 sprautur
(Hafðu eina sprautu í hverri stærð tilbúna, en þú þarft aðeins 1 eða 2 eftir stærð skammtsins)

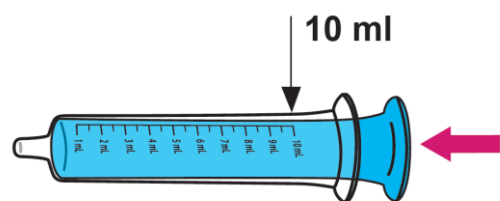
Þrep 2 Fylltu glas af vatni

Fylltu hreint glas með stofuheitu kranavatni eða ókolsýrðu flöskuvatni.

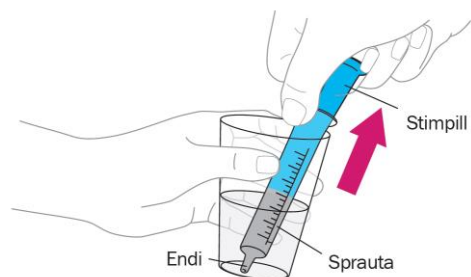


Þrep 3 Fylltu bláu sprautuna af vatni

Ýttu stimpli **bláu** sprautunnar inn eins langt og hann kemst.

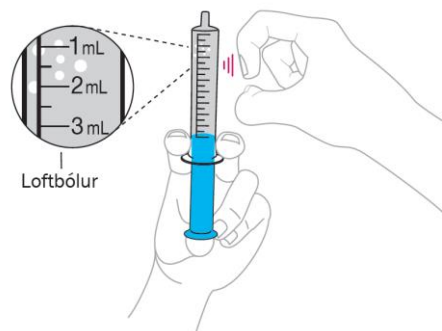


Láttu enda sprautunnar í vatnsglasið.
Togaðu í stimpilinn.
Hættu þegar vatnið nær að 10 ml strikinu

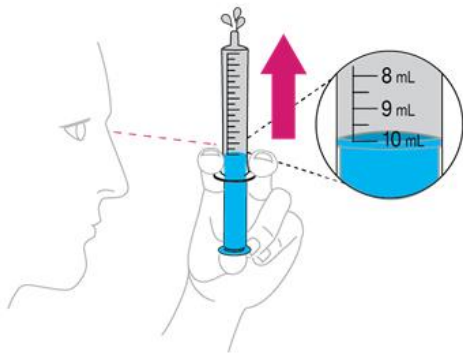


Þrep 4 Gáðu að loftbólum

Snúðu enda sprautunnar upp í loft.
Bankaðu létt með fingri þannig að loftbólurnar leiti upp.



Ýttu rólega á stimpilinn þannig að loftið leiti út.



Athugaðu aftur magn vatns í sprautunni. Ef það er minna en 10 ml skaltu láta enda sprautunnar aftur í vatnið og toga í stimpilinn þangað til vatnið nær að 10 ml strikinu.

Þrep 5 Láttu 10 ml af vatni í blöndunarbikarinn



Þrep 6 Bættu Isentress út í bikarinn

Áður en Isentress er bætt út:

Vertu viss um að þú og barnið séuð tilbúin! Þegar Isentress hefur verið blandað á að nota það innan 30 mínútna.

Fleygðu allri afgangslausn af Isentress þegar þú hefur gefið barninu skammtinn.



Opnaðu pokann með því að rífa eða klippa og bættu öllu kyrninu út í vatnið í blöndunarbikarinn. Tæmdu pokann alveg.

Taktu einn skammtapoka af Isentress og hristu lauslega þannig að kyrnið sé neðst í pokanum.



Þrep 7 Isentress og vatni blandað saman

Smelltu lokinu á blöndunarbikarinn.

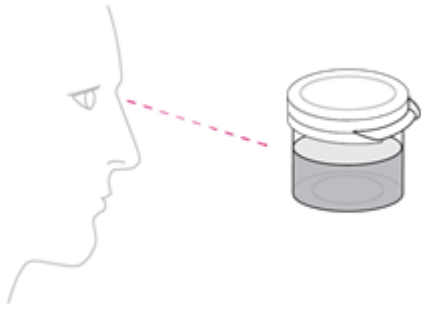
Sveiflaðu bikarinn gætilega með hringhreyfingum í 45 sekúndur til þess að kyrnið og vatnið blandist.

Notaðu

klukku eða tímastilli til að mæla 45 sekúndur.

EKKI HRISTA mixtúruna





Athugaðu hvort kyrnið hafi blandast.
Ef það hefur ekki blandast skaltu sveifla varlega aðeins lengur.
Blandan á að vera lítið eitt skýjuð.

Þrep 8 Athugaðu ávísaðan skammt

Notaðu magn skammts í ml sem lækinn hefur ávísað.

Mundu að skammturinn getur breyst í hvert skipti sem þú ferð til læknisins. Vertu því viss um að vera með nýjar upplýsingar. Gættu þess að fara í allar heimsóknir til læknisins þannig að barnið fái réttan skammt!

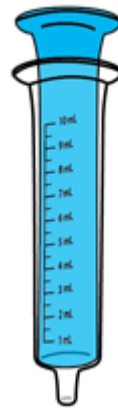
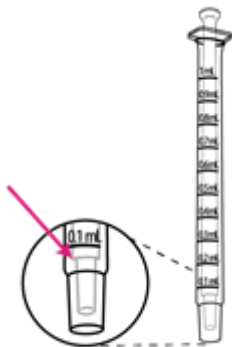
Þrep 9 Veldu þá sprautu sem þú þarft

Veldu rétta sprautu fyrir skammt barnsins:

HVÍT
(1 ml)
fyrir 1 ml eða minna

GRÆN
(3 ml)
fyrir 1,5 ml til 3 ml

BLÁ
(10 ml)
fyrir 3,5 ml til 10 ml



Færðu þennan hluta
stimpilsins að réttu
striki sprautunnar

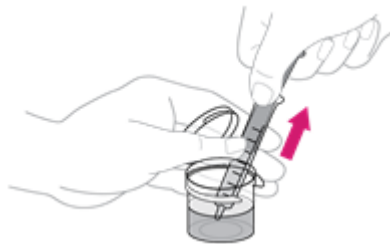
Finndu síðan ml strikið á sprautubolnum sem passar við skammt barnsins.

Þrep 10 Mæling Isentress skammts

Ýttu stimplinum í bol
sprautunnar eins langt og
hann kemst.



Láttu enda sprautunnar í bikarinn með tilbúnu Isentress lyfinu og togaðu í stimpilinn.



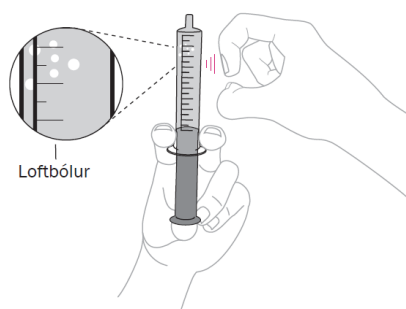
Hættu að toga þegar þú kemur að línunni sem passar við ávísaðan skammt barnsins.

MIKILVÆGT:

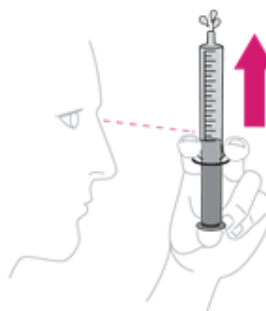
- Skammtur barnsins getur verið annar en sá sem kemur fram á myndinni.
- Yfirleitt er einhver afgangur af tilbúinni Isentress lausn í blöndunarbikarnum.

PREP 11 Gáðu að loftbólum

Snúðu enda sprautunnar upp í loft. Bankaðu létt með fingri þannig að loftbólurnar leiti upp.



Ýttu rólega á stimpilinn þannig að loftið leiti út.



Athugaðu aftur magn Isentress í sprautunni.

Ef það er minna en ávísaður skammtur skaltu láta sprautuendann aftur í bikarinn með tilbúnu Isentress lausninni og toga í stimpilinn þar til þú færð réttan skammt.

Prep 12 Barninu gefið Isentress

Láttu enda sprautunnar inn í munn barnsins þannig að hann snerti hægri eða vinstri kinn að innanverðu.



Ýttu varlega á stimpilinn til þess að gefa Isentress. Ef barnið er með læti skaltu taka sprautuna út og reyna aftur. Mikilvægt að barnið fái fullan ávísaðan skammt (það er í lagi þó smávegis sé eftir í enda sprautunnar).

MIKILVÆGT: Ef barnið fær ekki allan ávísaða skammtinn eða spýtir hluta af honum út úr sér skaltu hringja í lækinn til þess að vita hvað þú eigir að gera .

Þrep 13 Frágangur

Fleygðu afgangslausn af Isentress með rusli.

Ekki hella því í vaskinn.

Togaðu stimpilinn úr sprautunum sem þú notaðir.

Þvoðu sprautur, stimpla og blöndunarbikar með volgu vatni og uppþvottalegi.

Ekki setja í uppþvottavél.

Skolaðu með vatni og láttu þorna af sjálfu sér.

Láttu allt á hreinan þurran stað.



Hvernig geymi ég Isentress

Geymdu í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki opna Isentress skammtapokana fyrr en rétt áður en skammtur er útbúinn.

Mundu eftir að fara í allar læknisheimsóknirnar svo þú vitir hve mikið Isentress þú átt að gefa.