

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ISENTRESS 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg raltegraviiria (kaliumina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ISENTRESS on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa ihmisen immuunikatoviruksen (HIV-1) aiheuttaman infektion hoitoon (ks. kohdat 4.2, 4.4, 5.1 ja 5.2).

4.2 Annostus ja antotapa

HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin tulee aloittaa hoito.

Annostus

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

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat

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

Muut saatavana olevat lääke muodot ja vahvuudet:

ISENTRESS on saatavana myös purutablettina ja rakeina oraalisuspensiota varten. Katso lisätietoja purutablettien ja oraalisuspension annostuksesta näiden lääke muotojen valmisteyhteenvetoista.

Raltegraviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu ennen aikaisesta syntyneillä (ennen raskausviikkoa 37 syntyneet) eikä vastasyntyneillä, joilla on alhainen syntymäpaino (< 2 000 g). Tietoja ei ole saatavilla tässä potilasryhmässä eikä annossuosituksia voida antaa.

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

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

Ikääntyneet

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

Suun kautta.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

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

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

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

Depressio

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

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

Osteonekroosi

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

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

Antasidit

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

Rifampisiini

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

Myopatia ja rabdomyolyysi

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

Vaikeat iho- ja yliherkkyyshäiriöt

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

Ihottuma

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

Laktoosi

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

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimukset osoittavat, että raltegraviiri ei ole sytokromi-P450 (CYP) -entsyymien substraatti, se ei estä CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6 eikä CYP3A-entsyymien eikä UDP-glukuronosyylitransferaasin (UGT) 1A1 ja 2B7 toimintaa, ei induoi CYP3A4-entsyymiä eikä estä P-glykoproteiinin välityksellä tapahtuvaa kuljetusta. Näiden tietojen perusteella raltegraviirin ei odoteta vaikuttavan näiden entsyymien tai P-glykoproteiinin substraatteja olevien lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

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

Raltegraviirin farmakokinetiikassa havaittiin huomattavia yksilöiden välisiä ja yksilökohtaisia vaihteluja.

Raltegraviirin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

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

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

Muiden lääkeaineiden vaikutus raltegraviirin farmakokinetiikkaan

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

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

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

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

Kaikissa yhteisvaikutustutkimuksissa on ollut mukana vain aikuisia.

Taulukko 1
Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia koskevat tiedot

Lääkkeet käyttöaiheen mukaan	Yhteisvaikutus (mekanismi, jos tunnettu)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
RETROVIRUSLÄÄKKEET		
<i>Proteaasin estäjät (PI)</i>		
atatsanaviiri/ritonaviiri (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↑ 41 % raltegraviirin C _{12 h} ↑ 77 % raltegraviirin C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1:n esto)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
tipranaviiri/ritonaviiri (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↓ 24 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 55 % raltegraviirin C _{max} ↓ 18 % (UGT1A1:n induktio)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
<i>Ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-valmisteet)</i>		
efavirentsi (raltegraviiri 400 mg kerta- annoksena)	raltegraviirin AUC ↓ 36 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 21 % raltegraviirin C _{max} ↓ 36 % (UGT1A1:n induktio)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
etraviriini (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↓ 10 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 34 % raltegraviirin C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1:n induktio) etraviriinin AUC ↑ 10 % etraviriinin C _{12 h} ↑ 17 % etraviriinin C _{max} ↑ 4 %	Raltegraviirin tai etraviriinin annosta ei tarvitse muuttaa.
<i>Nukleosidi- ja nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät</i>		
tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↑ 49 % raltegraviirin C _{12 h} ↑ 3 % raltegraviirin C _{max} ↑ 64 % (yhteisvaikutuksen mekanismi tuntematon) tenofoviirin AUC ↓ 10 % tenofoviirin C _{24 h} ↓ 13 % tenofoviirin C _{max} ↓ 23 %	Raltegraviirin tai tenofoviiridisoproksiilifumaraatin annosta ei tarvitse muuttaa.
<i>CCR5:n estäjät</i>		
maraviroki (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↓ 37 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 28 % raltegraviirin C _{max} ↓ 33 % (yhteisvaikutuksen mekanismi tuntematon) maravirokin AUC ↓ 14 % maravirokin C _{12 h} ↓ 10 % maravirokin C _{max} ↓ 21 %	Raltegraviirin tai maravirokin annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet käyttöaiheen mukaan	Yhteisvaikutus (mekanismi, jos tunnettu)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
HEPATIITTI C -VIRUSLÄÄKKEET		
<i>NS3/4A proteaasin estäjät (PI)</i>		
bosepreviiri (raltegraviiri 400 mg kerta-annoksena)	raltegraviiri AUC ↑ 4 % raltegraviiri C _{12 h} ↓ 25 % raltegraviiri C _{max} ↑ 11 % (yhteisvaikutuksen mekanismi tuntematon)	Raltegraviirin tai bosepreviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
MIKROBILÄÄKKEET		
<i>Mykobakteerilääke</i>		
rifampisiini (raltegraviiri 400 mg kerta-annoksena)	raltegraviirin AUC ↓ 40 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 61 % raltegraviirin C _{max} ↓ 38 % (UGT1A1:n induktio)	Rifampisiini pienentää raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. Jos yhteiskäyttö rifampisiinin kanssa on välttämätöntä, voidaan harkita raltegraviiriannoksen kaksinkertaistamista (ks. kohta 4.4).
UNILÄÄKKEET		
midatsolaami (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	midatsolaamin AUC ↓ 8 % midatsolaamin C _{max} ↑ 3 %	Raltegraviirin tai midatsolaamin annostusta ei tarvitse muuttaa. Nämä tulokset osoittavat, että raltegraviiri ei ole CYP3A4:n induktori eikä estäjä, eikä sen siis odoteta vaikuttavan niiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja.
METALLIKATIONEJA SISÄLTÄVÄT ANTASIDIT		
alumiini- ja magnesiumhydroksidia sisältävät antasidit (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↓ 49 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 63 % raltegraviirin C _{max} ↓ 44 % <u>2 tuntia ennen raltegraviiria</u> raltegraviirin AUC ↓ 51 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 56 % raltegraviirin C _{max} ↓ 51 % <u>2 tuntia raltegraviirin jälkeen</u> raltegraviirin AUC ↓ 30 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 57 % raltegraviirin C _{max} ↓ 24 % <u>6 tuntia ennen raltegraviiria</u> raltegraviirin AUC ↓ 13 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 50 % raltegraviirin C _{max} ↓ 10 % <u>6 tuntia raltegraviirin jälkeen</u> raltegraviirin AUC ↓ 11 % raltegraviirin C _{12 h} ↓ 49 % raltegraviirin C _{max} ↓ 10 % (metallikationien kelatointi)	Alumiinia ja magnesiumia sisältävät antasidit pienentävät raltegraviirin pitoisuuksia plasmassa. Raltegraviirin ja alumiinia ja/tai magnesiumia sisältävien antasidien yhteiskäyttöä ei suositella.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Laajat tiedot (yli 1000 raskauden seurannasta) raskaana olevien naisten raltegraviirialtistuksesta (400 mg kahdesti vuorokaudessa) ensimmäisellä raskauskolmanneksella eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1000 raskauden seurannasta) raskaana olevien naisten raltegraviirialtistuksesta (400 mg kahdesti vuorokaudessa) toisella ja/tai kolmannella raskauskolmanneksella eivät viittaa fetaalisen tai neonataalisen toksisuuden kasvaneeseen riskiin. Raltegraviiria 400 mg:n annoksina kahdesti vuorokaudessa voi käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

Retroviruslääkkeiden raskaudenaikaisen käytön rekisteri

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

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

Imetys

Raltegraviiri/metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon siinä määrin, että vaikutukset rintaruokituille vastasyntyneille/imeväisille ovat todennäköisiä. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet raltegraviirin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

Hoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky, pahoinvointi ja vatsakipu. Yleisin raportoitu vakava haittavaikutus oli immuunireaktivaatio-oireyhtymä ja ihottuma. Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksista johtuneita raltegraviirihoitoa keskeyttämisistä oli korkeintaan 5 %.

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

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

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

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

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

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

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Syöpäsairauksia raportoitiin aikaisemmin hoidetuilla ja hoitamattomilla potilailla, joille aloitettiin raltegraviirihoito yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa. Spesifiset syövät olivat tyyppiltään ja yleisyydeltään vaikeaa immuunivajasta sairastavassa väestössä odotettavissa olevia syöpäsairauksia. Näissä tutkimuksissa syövän kehittymisen riski oli samanlainen raltegraviiriryhmissä ja vertailuvalmisteita saaneissa ryhmissä.

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

2–18-vuotiaat lapset ja nuoret

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

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

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

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

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

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

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

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

HIV-1-virukselle altistuneet vastasyntyneet

IMPAACT P1110 -tutkimukseen (ks. kohta 5.2) osallistuneet imeväiset olivat syntyneet vähintään raskausviikolla 37 ja painoivat vähintään 2 kg. Kuusitoista vastasyntyntä sai kaksi annosta ISENTRESS-valmistetta kahden ensimmäisen elinviikon aikana, ja 26 vastasyntyntä sai kuuden viikon ajan päivittäisen annoksen. Kaikkia tutkittavia seurattiin 24 viikon ajan. Lääkkeeseen liittyviä kliinisiä haittavaikutuksia ei esiintynyt ja lääkkeeseen liittyviä haitallisia laboratorioarvojen muutoksia esiintyi kolme (yksi ohimenevä 4. asteen neutropenia potilaalla, joka sai tsidovudiinia ehkäisemään

virusen tarttumista äidistä lapseen, ja kaksi bilirubiinin kohoamista (yksi 1. asteen ja yksi 2. asteen), jotka arvioitiin ei-vakaviksi eivätkä vaatineet erityistä hoitoa).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Spesifistä tietoa raltegraviirin yliannoksen hoidosta ei ole.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, Integraasin estäjät, ATC-koodi: J05AJ01.

Vaikutusmekanismi

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

Virusten lisääntymistä estävä teho *in vitro*

Raltegraviiri esti 31 ± 20 nM:n pitoisuuksina HIV-1-viruksen replikaation 95-prosenttisesti (IC_{95}) (verrattuna lääkitsemättömään viruksella infektoiduun viljelmään) ihmisen T-lymfosyyttien viljelmissä, jotka oli infektoidu solulinjaan adaptoidulla HIV-1-viruksen H9IIIB-variantilla. Lisäksi raltegraviiri esti viruksen replikaation mitogeeneilla aktivoitujen ihmisen perifeerisen veren mononukleaaristen solujen viljelmissä, jotka oli infektoidu HIV-1:n erilaisilla primaarisilla kliinisillä isolaateilla, joihin kuului myös viiden muun alatyypin kuin B-alatyypin isolaatteja ja käänteiskopioijaentsyymiin estäjille ja proteaasinessäjille resistenttejä isolaatteja. Yhden syklin infektioanalyysissä (single-cycle infection assay) raltegraviiri esti infektion 23 HIV-isolaatilla, jotka edustivat viittä muuta alatyypistä kuin B-alatyypistä ja viittä kiertävää rekombinanttia muotoa, ja IC_{50} -arvot olivat 5–12 nM.

Resistenssi

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

Kliiniset kokemukset

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

Teho

Aikaisemmin hoitoa saaneet aikuiset potilaat

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

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

Viikon 48 ja viikon 96 analyysien tulokset

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

Taulukko 2

Tehoa kuvaavat tulokset viikoilla 48 ja 96

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

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

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

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

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

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

Siirtyminen raltegraviiriin

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

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

Aikaisemmin hoitamattomat aikuiset potilaat

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

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

Viikon 48 ja viikon 240 analyysien tulokset

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

Taulukko 3
Tehoa kuvaavat tulokset viikoilla 48 ja 240

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

2–18-vuotiaat lapset ja nuoret

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

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

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

Taulukko 4

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

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

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

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

Taulukko 5

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

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

*Yhdellä potilaalla oli mutaatio kohdassa 155.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

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

jälkeen. Kun raltegraviiri annettiin runsasrasvaisen aterian jälkeen, AUC- ja C_{max} -arvo suurenevät noin 2-kertaisiksi ja C_{12h} suureni 4,1-kertaiseksi. Vähärasvaisen aterian jälkeen raltegraviirin AUC-arvo pieneni 46 % ja C_{max} -arvo 52 %. C_{12h} -arvo pysyi lähes muuttumattomana. Ruoka näyttää lisäävän farmakokineettistä vaihtelua tyhjiin mahaan annettuihin annoksiin verrattuna.

Raltegraviirin farmakokineetiikassa havaittiin yleisesti huomattavaa vaihtelua. BENCHMRK 1- ja 2 -tutkimuksissa todettujen C_{12h} -arvojen variaatiokerroin (CV) yksilöiden välisille vaihteluille = 212 % ja yksilökohtaisille vaihteluille = 122 %. Vaihteluun vaikuttavia tekijöitä voivat olla erot aterian yhteydessä tapahtuvassa annostelussa ja muut samanaikaiset lääkkeet.

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio ja erittyminen

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

UGT1A1-polymorfismi

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

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

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

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

Taulukko 6

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

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

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

Ikääntyneet

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

Sukupuoli, etninen tausta ja painoindeksi

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

Munuaisten vajaatoiminta

Muuttumattoman lääkeaineen poistuminen munuaisten kautta on vähäistä. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aikuisten potilaiden ja terveiden tutkittavien välillä ei havaittu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä eroja (ks. kohta 4.2). Ei tiedetä, missä määrin raltegraviiri poistuu dialyysissä, joten sitä ei pidä antaa ennen dialyysyä.

Maksan vajaatoiminta

Raltegraviiri eliminoituu pääasiassa maksassa tapahtuvan glukuronidaation välityksellä. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien aikuisten potilaiden ja terveiden tutkittavien välillä ei havaittu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä eroja. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta raltegraviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Mutageenisuus

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

Karsinogeenisuus

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

Kehitystoksisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

- Mikrokiteinen selluloosa
- Laktoosimonohydraatti
- Vedetön kaksiemäksinen kalsiumfosfaatti
- Hypromelloosi 2208
- Poloksameeri 407
- Natriumstearyyli-fumaraatti
- Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.10.2021

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