

13. maj 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Raltegravir "Viatris", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33783

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Raltegravir "Viatris"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder raltegravirkalium svarende til 600 mg raltegravir.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tablet)

Gul, kapselformet tablet (ca. 9,6 mm×18,6 mm) med konveks, skrå kant, præget med "RLT" på den ene side og "M" på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

**4.2 Dosering og administration**

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

Dosering

Raltegravir "Viatris" bør anvendes i kombination med andre aktive antiretrovirale behandlinger (ART'er) (se pkt. 4.4 og 5.1).

*Voksne og pædiatrisk population*

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

Yderligere tilgængelige formuleringer og styrker:

Raltegravir fås også som en 400 mg tablet til anvendelse to gange dagligt til hiv‑inficerede voksne eller børn og unge, der vejer mindst 25 kg. 400 mg tabletten må ikke anvendes til at administrere regimet med 1.200 mg en gang dagligt. Raltegravir "Viatris" fås kun som 600 mg tabletter. Hvis der skal bruges en anden dosis, skal der anvendes et andet raltegravir-produkt, der tilbyder den relevante mulighed.

Raltegravir fås også som tyggetablet eller oral suspension til yngre børn. Anvisninger om tilpasning til lave doser findes i produktinformationen til den pågældende formulering.

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

*Ældre*

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

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Nedsat leverfunktion*

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

*Pædiatrisk population*

Raltegravir "Viatris" 600 mg filmovertrukne tabletter bør ikke anvendes til børn, der vejer under 40 kg.

Administration

Oral anvendelse.

Raltegravir "Viatris" 600 mg tabletter kan administreres med eller uden mad som en dosis på 1.200 mg en gang dagligt. Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles på grund af forventede ændringer i den farmakokinetiske profil.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Generelt

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

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

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

Depression

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

Nedsat leverfunktion

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

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

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

Osteonekrose

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Atazanavir

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

Tipranavir/ritonavir

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

Antacida

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

Stærke inducere af lægemiddel metaboliserende enzymer

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

Myopati og rabdomyolyse

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

Alvorlige hud- og overfølsomhedsreaktioner

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

Udslæt

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

Natrium

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

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

*In vitro* er raltegravir en svag hæmmer af organisk anion-transportør (OAT) 1 (IC50-værdi på 109 μM) og OAT3 (IC50-værdi på 18,8 μM). Det anbefales at udvise forsigtighed, når raltegravir 1.200 mg en gang dagligt administreres sammen med følsomme OAT1- og/eller OAT3-substrater.

*In vitro*-studier indikerer, at raltegravir ikke er et substrat af cytokrom P450 (CYP) enzymer, ikke hæmmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A, ikke hæmmer UDP- glucuronosyltransferaserne (UGT'erne) 1A1 og 2B7, ikke inducerer CYP3A4, og ikke er en hæmmer af P‑glykoprotein (P‑gp), brystcancer-resistensprotein (BCRP), organiske anion-transporterende polypeptider (OATP) 1B1, OATP1B3, organiske kation-transportører (OCT)1 og OCT2 eller multidrug- og toksin-ekstrusionsproteiner (MATE)1 og MATE2-K. Baseret på disse data forventes raltegravir ikke at påvirke farmakokinetikken af lægemidler, der er substrater for disse enzymer eller transportører.

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

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

Raltegravirs virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

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

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

Andre lægemidlers virkning på raltegravirs farmakokinetik

*Inducere af lægemiddelmetaboliserende enzymer*

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

*UGT1A1-hæmmere*

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

*Antacida*

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

*Lægemidler, der øger gastrisk pH*

Farmakokinetisk populationsanalyse fra ONCEMRK (Protokol 292) viste, at administration af raltegravir 1.200 mg en gang dagligt sammen med protonpumpehæmmere eller H2-blokkere ikke medførte statistisk signifikante ændringer i raltegravirs farmakokinetik. Der blev opnået sammenlignelige resultater for virkning og sikkerhed både med og uden disse lægemidler, der ændrer gastrisk pH. På basis af disse data kan protonpumpehæmmere og H2-blokkere administreres sammen med raltegravir 1.200 mg en gang dagligt.

*Yderligere forhold, som skal tages i betragtning*

Der er ikke udført studier, der evaluerer interaktionen for ritonavir, tipranavir/ritonavir, boceprevir eller etravirin med raltegravir 1.200 mg (2 × 600 mg) en gang dagligt. Mens ændringen i eksponering for raltegravir ved raltegravir 400 mg to gange dagligt frembragt af ritonavir, boceprevir eller etravirin var lille, var indvirkningen af tipranavir/ritonavir større (GMR Cdal = 0,45, GMR AUC = 0,76). Administration af raltegravir 1.200 mg en gang dagligt sammen med tipranavir/ritonavir frarådes.

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

Alle interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

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

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

**Tabel 1. Farmakokinetiske interaktionsdata**

| **Lægemidler i henhold til terapeutisk område** | **Interaktion**  (mekanisme, hvis kendt) | **Anbefalinger vedrørende samtidig administration** |
| --- | --- | --- |
| **ANTIRETROVIRALE LÆGEMIDLER** | | |
| *Proteasehæmmere (PI)* | | |
| **atazanavir/ritonavir**  (raltegravir 400 mg to gange dagligt) | raltegravir AUC ↑ 41 %  raltegravir C12t ↑ 77 %  raltegravir Cmax ↑ 24 %  (UGT1A1-hæmning) | Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt) er ikke nødvendig. |
| **atazanavir**  (raltegravir 1.200 mg enkeltdosis) | raltegravir AUC ↑ 67 %  raltegravir C24t ↑ 26 %  raltegravir Cmax ↑ 16 %  (UGT1A1-hæmning) | Administration af raltegravir (1.200 mg en gang dagligt) frarådes. |
| **tipranavir/ritonavir**  (raltegravir 400 mg to gange dagligt) | raltegravir AUC ↓ 24 %  raltegravir C12t ↓ 55 %  raltegravir Cmax ↓ 18 %  (UGT1A1-induktion) | Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt) er ikke nødvendig. |
| Ekstrapoleret fra et studie med 400 mg to gange dagligt | Administration af raltegravir (1.200 mg en gang dagligt) frarådes. |
| *Non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere (NNRTI'er)* | | |
| **efavirenz**  (raltegravir 400 mg enkeltdosis) | raltegravir AUC ↓ 36 %  raltegravir C12t ↓ 21 %  raltegravir Cmax ↓ 36 %  (UGT1A1-induktion) | Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt og 1.200 mg en gang dagligt) er ikke nødvendig. |
| **efavirenz**  (raltegravir 1.200 mg enkeltdosis) | raltegravir AUC ↓ 14 %  raltegravir C24t ↓ 6 %  raltegravir Cmax ↓ 9 %  (UGT1A1-induktion) |
| **etravirin**  (raltegravir 400 mg to gange dagligt) | raltegravir AUC ↓ 10 %  raltegravir C12t ↓ 34 %  raltegravir Cmax ↓ 11 %  (UGT1A1-induktion)  etravirin AUC ↑ 10 %  etravirin C12t ↑ 17 %  etravirin Cmax ↑ 4 % | Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt og 1.200 mg en gang dagligt) eller etravirin er ikke nødvendig. |
| *Nukleoside/tide reverse transkriptasehæmmere* | | |
| **tenofovirdisoproxilfumarat**  (raltegravir 400 mg to gange dagligt) | raltegravir AUC ↑ 49 %  raltegravir C12t ↑ 3 %  raltegravir Cmax ↑ 64 %  (interaktionsmekanisme ukendt)  tenofovir AUC ↓ 10 %  tenofovir C24t ↓ 13 %  tenofovir Cmax ↓ 23 % | Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt og 1.200 mg en gang dagligt) eller tenofovirdisoproxilfumarat er ikke nødvendig. |
| **emtricitabin og tenofovirdisoproxilfumarat**  (raltegravir 1.200 mg (2 × 600 mg) en gang dagligt) | Populationsfarmakokinetisk analyse viste, at virkningen af emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat på raltegravirs farmakokinetik var minimal (12 % stigning i relativ biotilgængelighed) og var ikke statistisk eller klinisk signifikant.  (Interaktionsmekanisme  ukendt) |
| *CCR5-hæmmere* | | |
| **maraviroc**  (raltegravir 400 mg to gange dagligt) | raltegravir AUC ↓ 37 %  raltegravir C12t ↓ 28 %  raltegravir Cmax ↓ 33 %  (interaktionsmekanisme ukendt)  maraviroc AUC ↓ 14 %  maraviroc C12t ↓ 10 %  maraviroc Cmax ↓ 21 % | Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt og 1.200 mg en gang dagligt) eller maraviroc er ikke nødvendig. |
| **ANTIMIKROBIELLE LÆGEMIDLER** | | |
| *Svampemidler* | | |
| **rifampicin**  (raltegravir 400 mg enkeltdosis) | raltegravir AUC ↓ 40 %  raltegravir C12t ↓ 61 %  raltegravir Cmax ↓ 38 %  (UGT1A1-induktion) | Rifampicin reducerer raltegravirs plasmakoncentration. Hvis samtidig administration med rifampicin er uundgåelig, kan en dobbelt dosis (400 mg to gange dagligt) raltegravir overvejes. (se pkt. 4.4). |
| Ekstrapoleret fra et studie med 400 mg to gange dagligt | Administration af raltegravir (1.200 mg en gang dagligt) frarådes. |
| **SEDATIVA** | | |
| **midazolam**  (raltegravir 400 mg to gange dagligt) | midazolam AUC ↓ 8 %  midazolam Cmax ↑ 3 % | Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt og 1.200 mg en gang dagligt) eller midazolam er ikke nødvendig.  Disse resultater indikerer, at raltegravir ikke inducerer eller hæmmer CYP3A4, og raltegravir forventes således ikke at påvirke farmakokinetikken af de lægemidler, som er CYP3A4-substrater. |
| **ANTACIDA INDEHOLDENDE METALKATIONER** | | |
| **antacidum med aluminium- og magnesiumhydroxid**  (raltegravir 400 mg to gange dagligt) | raltegravir AUC ↓ 49 %  raltegravir C12t ↓ 63 %  raltegravir Cmax ↓ 44 %  2 timer før raltegravir  raltegravir AUC ↓ 51 %  raltegravir C12t ↓ 56 %  raltegravir Cmax ↓ 51 %  2 timer efter raltegravir  raltegravir AUC ↓ 30 %  raltegravir C12t ↓ 57 %  raltegravir Cmax ↓ 24 %  6 timer før raltegravir  raltegravir AUC ↓ 13 %  raltegravir C12t ↓ 50 %  raltegravir Cmax ↓ 10 %  6 timer efter raltegravir  raltegravir AUC ↓ 11 %  raltegravir C12t ↓ 49 %  raltegravir Cmax ↓ 10 %  (kelation med metalkation) | Antacida med aluminium og magnesium nedsætter raltegravirs plasmakoncentration. Administration af raltegravir (400 mg to gange dagligt og 1.200 mg en gange dagligt) sammen med aluminium- og/eller magnesiumholdige antacida frarådes. |
| **antacidum med aluminium- og magnesiumhydroxid**  (raltegravir 1.200 mg enkeltdosis) | 12 timer efter raltegravir  raltegravir AUC ↓ 14 %  raltegravir C24t ↓ 58 %  raltegravir Cmax ↓ 14 %  (kelation med metalioner) |
| **antacidum med calciumcarbonat**  (raltegravir 400 mg to gange dagligt) | raltegravir AUC ↓ 55 %  raltegravir C12t ↓ 32 %  raltegravir Cmax ↓ 52 %  (kelation med metalkation) | Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt) er ikke nødvendig. |
| **antacidum med calciumcarbonat**  (raltegravir 1.200 mg enkeltdosis) | raltegravir AUC ↓ 72 %  raltegravir C24t ↓ 48 %  raltegravir Cmax ↓ 74 %  12 timer efter raltegravir  raltegravir AUC ↓ 10 %  raltegravir C24t ↓ 57 %  raltegravir Cmax ↓ 2 %  (kelation med metalioner) | Administration af raltegravir (1.200 mg en gang dagligt) frarådes. |
| **ANDRE METALKATIONER** | | |
| **Jernsalte** | Forventet:  Raltegravir AUC ↓  (kelation med metalkation) | Ved samtidig administration forventes jernsalte at nedsætte raltegravirs plasmakoncentration; hvis jernsalte tages med mindst to timer mellem administration af raltegravir og jernsalte, kan denne virkning begrænses. |
| **H2-BLOKKERE OG PROTONPUMPEHÆMMERE** | | |
| **omeprazol**  (raltegravir 400 mg to gange dagligt) | raltegravir AUC ↑ 37 %  raltegravir C12t ↑ 24 %  raltegravir Cmax ↑ 51 %  (øget opløselighed) | Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt og 1.200 mg en gang dagligt) er ikke nødvendig. |
| **famotidin**  (raltegravir 400 mg to gange dagligt) | raltegravir AUC ↑ 44 %  raltegravir C12t ↑ 6 %  raltegravir Cmax ↑ 60 %  (øget opløselighed) |
| **Stoffer, der ændrer gastrisk pH-værdi**  protonpumpehæmmere (fx omeprazol), H2-blokkere (fx famotidin, ranitidin, cimetidin) (raltegravir 1.200 mg) | Populationsfarmakokinetisk analyse viste, at virkningen af stoffer, der ændrer gastrisk pH-værdi, på raltegravirs farmakokinetik var minimal (8,8 % fald i relativ biotilgængelighed) og var ikke statistisk eller klinisk signifikant.  (øget opløselighed af lægemiddel) |  |
| **HORMONEL ANTIKONCEPTION** | | |
| **ethinylestradiol**  **norelgestromin**  (raltegravir 400 mg to gange dagligt) | ethinylestradiol AUC ↓ 2 %  ethinylestradiol Cmax ↑ 6 %  norelgestromin AUC ↑ 14 %  norelgestromin Cmax ↑ 29 % | Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt og 1.200 mg en gang dagligt) eller hormonelle antikonceptionsmidler (østrogen- og/eller progesteronbaserede) er ikke nødvendig. |
| **OPIOIDANALGETIKA** | | |
| **methadon**  (raltegravir 400 mg to gange dagligt) | methadon AUC ↔  methadon Cmax ↔ | Dosisjustering af raltegravir (400 mg to gange dagligt og 1.200 mg en gang dagligt) eller methadon er ikke nødvendig. |

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

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

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

Raltegravir 1.200 mg bør ikke anvendes under graviditeten.

*Antiretroviralt graviditetsregister*

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

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

Amning

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

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

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

Fertilitet

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

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

Ikke mærkning.

Der er blevet rapporteret om svimmelhed hos nogle patienter under behandling med regimer, der indeholdt raltegravir.

Svimmelhed kan påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

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

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

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

Bivirkningstabel

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

| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger**  **Raltegravir (alene eller i kombination med anden ART)** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Ikke almindelig | Genital herpes, folliculitis, gastroenteritis, herpes simplex, herpes virusinfektion, herpes zoster, influenza, byld i lymfeknude, molluscum contagiosum, nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektion |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) | Ikke almindelig | Papillomer i huden |
| Blod og lymfesystem | Ikke almindelig | Anæmi, jernmangelanæmi, smerter i lymfeknuder, lymfadenopati, neutropeni, trombocytopeni |
| Immunsystemet | Ikke almindelig | Immunreaktiveringssyndrom, lægemiddeloverfølsomhed, overfølsomhed |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig  Ikke almindelig | Nedsat appetit  Kakeksi, diabetes mellitus, dyslipidæmi, hyperkolesterolæmi, hyperglykæmi, hyperlipidæmi, hyperfagi, øget appetit, polydipsi, unormal fordeling af kropsfedt |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig  Ikke almindelig | Unormale drømme, insomni, mareridt, unormal adfærd, depression  Mentale forstyrrelser, selvmordsforsøg, angst, konfusion, forsænket stemningsleje, major depression, afbrudt søvnmønster, ændret stemningsleje, panikanfald, søvnforstyrrelser, suicidale tanker, suicidal adfærd (især hos patienter med psykisk sygdom i anamnesen) |
| Nervesystemet | Almindelig  Ikke almindelig | Svimmelhed, hovedpine, psykomotorisk hyperaktivitet  Amnesi, karpaltunnelsyndrom, kognitiv forstyrrelse, opmærksomhedsforstyrrelse, postural svimmelhed, dysgeusi, hypersomni, hypæstesi, letargi, hukommelsessvækkelse, migræne, perifer neuropati, paræstesi, døsighed, spændingshovedpine, tremor, dårlig søvnkvalitet |
| Øjne | Ikke almindelig | Synssvækkelse |
| Øre og labyrint | Almindelig  Ikke almindelig | Vertigo  Tinnitus |
| Hjerte | Ikke almindelig | Palpitationer, sinusbradykardi, ventrikulære ekstrasystoler |
| Vaskulære sygdomme | Ikke almindelig | Hedeture, hypertension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Ikke almindelig | Dysfoni, epistaxis, nasal kongestion |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig  Ikke almindelig | Abdominal distension, abdominal smerte, diarré, flatulens, kvalme, opkastning, dyspepsi  Gastritis, abdominale gener, øvre abdominal smerte, abdominal ømhed, anorektale gener, obstipation, mundtørhed, epigastrisk ubehag, erosiv duodenit, eructatio, gastroøsofageal refluks, gingivit, glossit, odynofagi, akut pankreatit, ulcus pepticum, rektalblødning |
| Lever og galdeveje | Ikke almindelig | Hepatitis, leversteatose, alkoholisk hepatitis, leversvigt |
| Hud og subkutane væv | Almindelig  Ikke almindelig | Udslæt  Akne, alopeci, akneiform dermatitis, tør hud, erytem, tab af fedt i ansigtet, hyperhidrose, lipoatrofi, erhvervet lipodystrofi, lipohypertrofi, nattesved, prurigo, pruritus, generaliseret pruritus, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, kløende udslæt, hudlæsioner, urticaria, xeroderma, Stevens-Johnsons syndrom, lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke almindelig | Artralgi, artrit, rygsmerter, lændesmerter, smerter i knogler, led og muskler, myalgi, nakkesmerter, osteopeni, smerter i ekstremiteterne, tendinitis, rabdomyolyse |
| Nyrer og urinveje | Ikke almindelig | Nyresvigt, nefritis, nefrolitiasis, nykturi, nyrecyste, nedsat nyrefunktion, tubulo-interstitiel nefritis |
| Det reproduktive system og mammae | Ikke almindelig | Erektil dysfunktion, gynækomasti, menopausesymptomer |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig  Ikke almindelig | Asteni, træthed, pyreksi  Gener i brystet, kuldegysninger, ansigtsødem, øget fedtvæv, anspændthed, utilpashed, submandibulær hævelse, perifere ødemer, smerter |
| Undersøgelser | Almindelig  Ikke almindelig | Øget ALAT, øget ASAT, atypiske lymfocytter, øget mængde af triglycerider i blodet, stigning i lipase, øget indhold af pancreasamylase i blodet  Reduceret absolut neutrofilværdi, forhøjet alkalisk fosfatase, fald i albumin, forhøjet blodamylase, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet kolesteroltal, stigning i serumkreatinin, stigning i blodsukker, stigning i karbamidkvælstof, forhøjet kreatinfosfokinase, stigning i fasteblodsukker, sukker i urinen, stigning i HDL, forhøjet international normaliseret ratio (INR), stigning i LDL, fald i antal blodplader, positiv test for røde blodlegemer i urinen, øget abdominalomfang, vægtøgning, fald i antal hvide blodlegemer |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | Ikke almindelig | Uforsætlig overdosering |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pædiatrisk population

Raltegravir "Viatris" 600 mg filmovertrukne tabletter er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.2).

*Børn og unge i alderen 2 til 18 år*

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

raltegravir to gange dagligt.

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

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

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

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

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

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

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

*Hiv‑1-eksponerede nyfødte*

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

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

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

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

Raltegravir i koncentrationer på 31 ± 20 nM resulterede i 95 % hæmning (IC95) af hiv‑1 replikation (i forhold til en ubehandlet virusinficeret kultur) i humane T‑lymfoide cellekulturer inficeret med cellelinje-adapteret hiv‑1 variant H9IIIB. Desuden hæmmede raltegravir den virale replikation i kulturer af mitogenaktiverede mononukleære celler fra humant perifert blod inficeret med forskellige, primære kliniske isolater af hiv‑1, inklusive isolater fra 5 non‑B subtyper, og isolater, som var resistente over for reverse transkriptasehæmmere og proteasehæmmere. I en infektionstest i enkeltserie hæmmede raltegravir infektion af 23 hiv‑isolater, der repræsenterede 5 non‑B‑subtyper og 5 cirkulerende rekombinante former med IC50‑værdier fra 5 til 12 nM.

Resistens

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

Klinisk erfaring

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

Virkning

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

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

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

*Resultater af uge 48- og 96‑analyser*

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



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

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

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

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

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

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

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

*Resultater af uge 48- og 240‑analyserne*

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



*Behandlingsnaive voksne patienter (1.200 mg [2 × 600 mg] en gang dagligt)*

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

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

*Resultater af uge 48- og 96‑analyserne*

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

Ved uge 96 var andelen af patienter, der opnåede hiv‑RNA < 40 kopier/ml, 433/531 (81,5 %) i den gruppe, der fik raltegravir 1.200 mg en gang dagligt, og 213/266 (80,1 %) i den gruppe der fik raltegravir 400 mg to gange dagligt. Behandlingsdifferencen (raltegravir 1.200 mg en gang dagligt- raltegravir 400 mg to gange dagligt) var 1,5 % med associeret 95 % konfidensinterval (-4,4; 7,3). Uge 48- og 96‑resultaterne fra ONCEMRK fremgår af tabel 4.



**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Som vist hos raske, frivillige forsøgspersoner, der fik en enkelt oral dosis raltegravir under faste, absorberes raltegravir hurtigt med tmax på cirka 3 timer efter dosering. I dosisintervallet 100 mg-1.600 mg øgede raltegravir AUC og Cmax proportionalt med dosis. I dosisintervallet 100 mg-800 mg øgede raltegravir C12 t proportionalt med dosis, men dosisproportionaliteten var lidt mindre end for dosisintervallet 100 mg-1.600 mg. Dosisproportionalitet er ikke fastslået hos patienter.

Med dosering to gange dagligt opnåedes farmakokinetisk *steady state* hurtigt, cirka inden for de første 2 dage af doseringen. Der er kun beskeden eller ingen akkumulering i AUC og Cmax samt kun tegn på let akkumulering i C12 t. Raltegravirs absolutte biotilgængelighed er ikke fastslået.

Raltegravir 1.200 mg en gang dagligt absorberes også hurtigt med median Tmax ~1,5 til 2 timer i fastende tilstand og genererer en skarpere maksimal absorptionsværdi med en tendens til højere Cmax i forhold til raltegravir to gange dagligt (1 × 400 mg tablet to gange dagligt). I forhold til raltegravir 400 mg formuleringen har raltegravir 600 mg formuleringen, der anvendes i doseringsregimet med 1.200 mg (2 × 600 mg) en gang dagligt, desuden højere relativ biotilgængelighed (med 21 til 66 %). Efter absorption udviser begge formuleringer sammenlignelig systemisk farmakokinetik. Efter dosering med raltegravir 1.200 mg en gang dagligt hos patienterne var AUC0-24 ved *steady state* 53,7 t μM, C24 var 75,6 nM, og median Tmax var 1,50 timer.

Raltegravir 400 mg to gange dagligt kan administreres med eller uden mad. Raltegravir blev administreret uden hensyntagen til mad i de centrale sikkerheds- og effektstudier hos hiv‑inficerede patienter. Administration af raltegravir i multiple doser efter et måltid med moderat fedtindhold påvirkede ikke raltegravirs AUC i klinisk relevant grad med en forhøjelse på 13 % i forhold til faste. Raltegravirs C12 t var 66 % højere, og Cmax var 5 % højere efter et måltid med moderat fedtindhold i forhold til faste. Administration af raltegravir efter et måltid med højt fedtindhold øgede AUC og Cmax ca. 2 gange og øgede C12 t 4,1 gange. Administration af raltegravir efter et fedtfattigt måltid reducerede AUC og Cmax med henholdsvis 46 % og 52 %; C12 t var kun ubetydeligt ændret. Mad synes at øge den farmakokinetiske variabilitet i forhold til faste.

Raltegravir 600 mg tabletter (2 × 600 mg en gang dagligt) kan administreres med eller uden mad. Et enkeltdosisstudie af effekt af fødeindtagelse viste, at en dosis på 1.200 mg en gang dagligt havde en sammenlignelig eller mindre effekt på fødeindtagelsen, når den blev undersøgt efter et måltid med højt fedtindhold og efter et måltid med lavt fedtindhold, sammenlignet med en dosis på 400 mg to gange dagligt. Administration af et måltid med lavt fedtindhold sammen med raltegravir 1.200 mg en gang dagligt medførte et fald på 42 % i AUC0‑last, et fald på 52 % i Cmax og et fald på 16 % i C24 t. Administration af et måltid med højt fedtindhold medførte en stigning på 1,9 % i AUC0‑last, et fald på 28 % i Cmax og et fald på 12 % i C24 t.

Totalt blev der observeret betydelig variabilitet i raltegravirs farmakokinetik. For det observerede C12 t i BENCHMRK 1 og 2 var variationskoefficienten (CV) for den inter-individuelle variabilitet = 212 % og CV for den intra-individuelle variabilitet = 122 %. Årsager til variabiliteten kan omfatte forskelle i samtidig administration af mad og medicin.

Fordeling

Raltegravir er bundet ca. 83 % bundet til det humane plasmaprotein i koncentrationsområdet 2‑10 μM.

Raltegravir passerede uden besvær placenta hos rotter, men penetrerede ikke blod‑hjernebarrieren i væsentlig grad.

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

Biotransformation og udskillelse

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

*UGT1A1-polymorfisme*

I en sammenligning af 30 forsøgspersoner med \*28/\*28 genotype med 27 forsøgspersoner med vildtype genotype var den geometriske middelratio (90 % CI) af AUC 1,41 (0,96; 2,09) og den geometriske middelratio af C12 t var 1,91 (1,43; 2,55). Dosisjustering anses ikke for at være nødvendig hos patienter med nedsat UGT1A1-aktivitet pga. genetisk polymorfisme.

Særlige populationer

*Pædiatrisk population*

Raltegravir "Viatris" fås kun som 600 mg tabletter. Hvis der skal bruges en anden dosis, skal der anvendes et andet raltegravir-produkt, der tilbyder den relevante mulighed (se pkt. 4.2). Der fås også andre raltegravir-produkter med en styrke på 400 mg som tyggetablet og som granulat til oral suspension. Baseret på et sammenlignende formuleringsstudie hos raske voksne frivillige har tyggetabletten og granulatet til oral suspension en højere oral biotilgængelighed sammenlignet med 400 mg tabletten. Se produktresuméerne for disse produkter for at få yderligere oplysninger om dosering.

*Ældre*

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

*Køn, race, etnicitet og kropsvægt*

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

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Nedsat leverfunktion*

Raltegravir elimineres primært ved glucuronidering i leveren. Hos voksne var der ingen klinisk betydningsfulde farmakokinetiske forskelle mellem patienter med moderat leverinsufficiens og raske personer. Effekten af svær leverinsufficiens på raltegravirs farmakokinetik er ikke undersøgt (se pkt. 4.2 og 4.4). Der er ikke udført studier af nedsat leverfunktion med raltegravir 1.200 mg en gang dagligt, men på basis af resultaterne med 400 mg to gange dagligt tabletten, forventes der ingen klinisk betydningsfuld effekt for let eller moderat nedsat leverfunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

Mutagenicitet

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

Karcinogenicitet

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

Udviklingstoksicitet

Raltegravir var ikke teratogent i studierne af udviklingstoksicitet hos rotter og kaniner. En lille stigning i forekomsten af overtallige ribben, en variant i den normale udviklingsproces, blev set i rottefostre fra moderdyr, der havde været eksponeret for raltegravir i doser, der var cirka 4,4 gange højere end human eksponering ved den anbefalede humane dosis baseret på AUC0‑24 t. Der blev ikke observeret indvirkning på udviklingen ved eksponering, der var 3,4 gange højere end human eksponering ved den anbefalede humane dosis. Der blev ikke observeret lignende fund hos kaniner.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Calciumsulfat (E516)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Kolloidal vandfri silica

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol (E1203)

Titaniumdioxid (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talcum (E553b)

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

18 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Blister

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Beholder

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

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

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA/aluminium/PVC-aluminium-blisterpakning

Pakningsstørrelser: 60 tabletter.

OPA/aluminium/PVC-aluminium-blisterpakning

Pakningsstørrelser: 60×1 tablet.

Hvid HDPE-beholder (polyethylen med høj densitet) med tørremiddel og et skruelåg af hvidt uigennemsigtigt PP (polypropylen) med induktionsforsegling

Pakningsstørrelser: 60 og 180 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

Dublin

Irland

**Repræsentant**

Viatris ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70792

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. maj 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-