

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ISENTRESS 400 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg raltegravir (als kalium).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 26,06 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Roze, ovale tablet, aan één kant gecodeerd met '227'.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

ISENTRESS is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van humaan immunodeficiëntievirus (hiv-1)-infectie (zie rubrieken 4.2, 4.4, 5.1 en 5.2).

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart door een arts die ervaren is in de behandeling van hiv-infecties.

### Dosering

ISENTRESS moet worden gebruikt in combinatie met andere actieve antiretrovirale therapieën (ART's) (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

#### *Volwassenen*

De aanbevolen dosering is 400 mg (één tablet) tweemaal per dag.

#### *Pediatrische patiënten*

De aanbevolen dosering voor pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 25 kg is 400 mg (één tablet) tweemaal per dag. Indien de tablet niet kan worden doorgeslikt, dient een kauwtablet te worden overwogen.

Andere beschikbare toedieningsvormen en sterktes:

ISENTRESS is ook beschikbaar als kauwtablet en als granulaat voor orale suspensie. Raadpleeg de volledige productinformaties (SmPC's) van de kauwtablet en het granulaat voor orale suspensie voor aanvullende doseringsinformatie.

De veiligheid en werkzaamheid van raltegravir bij prematuren (< 37 weken draagtijd) en pasgeborenen met een laag geboortegewicht (< 2000 g) zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar bij deze populatie en er kunnen geen aanbevelingen voor dosering worden gemaakt.

De maximale dosering van de kauwtablet is 300 mg tweemaal per dag. Omdat de toedieningsvormen verschillende farmacokinetische profielen hebben, mogen noch de kauwtabletten noch het granulaat voor orale suspensie worden vervangen door de tablet van 400 of van 600 mg (zie rubriek 5.2). De kauwtabletten en het granulaat voor orale suspensie zijn niet onderzocht bij met hiv geïnfecteerde adolescenten (12 tot 18 jaar) of volwassenen.

ISENTRESS is ook beschikbaar voor volwassenen en pediatriche patiënten (die ten minste 40 kg wegen) als een 600 mg tablet, toe te dienen als eenmaal daagse dosis van 1200 mg (twee tabletten van 600 mg) voor de behandeling van niet eerder behandelde patiënten of patiënten die na de aanvangsbehandeling met 400 mg ISENTRESS tweemaal daags virologisch onderdrukt zijn. De 400 mg tablet mag niet gebruikt worden voor toediening van de 1200 mg-dosis eenmaal daags. Raadpleeg de productinformatie (SmPC) van de 600 mg tablet voor aanvullende doseringsinformatie.

#### *Ouderen*

Er is beperkte informatie over het gebruik van raltegravir bij ouderen (zie rubriek 5.2). Daarom moet ISENTRESS in deze populatie met voorzichtigheid worden toegepast.

#### *Verminderde nierfunctie*

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

#### *Verminderde leverfunctie*

Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. De veiligheid en werkzaamheid van raltegravir zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige onderliggende leveraandoeningen. Daarom moet ISENTRESS bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis met voorzichtigheid worden toegepast (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

ISENTRESS 400 mg tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

De tabletten mogen niet worden gekauwd, fijngemaakt of gedeeld vanwege te verwachten veranderingen in het farmacokinetisch profiel.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

### Algemeen

Patiënten moeten erop worden gewezen dat de huidige antiretrovirale behandeling hiv niet geneest en dat het niet bewezen is dat het de overdracht van hiv aan anderen via bloedcontact voorkomt.

Raltegravir heeft een relatief lage genetische barrière voor resistentie. Daarom moet raltegravir waar mogelijk gecombineerd worden met twee

andere actieve ART's om de kans op virologisch falen en het optreden van resistentie te beperken (zie rubriek 5.1).

Bij niet eerder behandelde patiënten zijn de klinische gegevens over gebruik van raltegravir beperkt tot gebruik in combinatie met twee nucleoside-reverse-transcriptaseremmers (NRTI's) (emtricitabine en tenofovir disoproxilfumaraat).

#### Depressie

Depressie, waaronder suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag, is gemeld, in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie of psychische stoornissen. Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie of psychische stoornissen.

#### Verminderde leverfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van raltegravir zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige onderliggende leveraandoeningen. Daarom moet raltegravir bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis met voorzichtigheid worden toegepast (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met een al eerder bestaande leverfunctiestoornis waaronder chronische hepatitis hebben tijdens antiretrovirale combinatietherapie een verhoogde frequentie van leverfunctiestoornissen en moeten volgens de standaardpraktijk worden gecontroleerd. Als er bij zulke patiënten aanwijzingen zijn voor verergering van de leveraandoening moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie hebben een grotere kans op ernstige en mogelijk fatale leverbijwerkingen.

#### Osteonecrose

Hoewel de etiologie multifactorieel wordt geacht (waaronder gebruik van corticosteroïden of alcohol, ernstige immunosuppressie, hogere Body Mass Index) zijn gevallen van osteonecrose met name gemeld bij patiënten met gevorderde hiv-ziekte en/of langdurig gebruik van antiretrovirale combinatietherapie. Patiënten moet geadviseerd worden om een arts te raadplegen als ze last van pijn of stijfheid in de gewrichten krijgen of moeilijker gaan bewegen.

#### Immuunreactiveringssyndroom

Bij hiv-geïnfecteerde patiënten met ernstige immunodeficiëntie op het moment dat met een antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt begonnen, kan een ontstekingsreactie op asymptomatische of overgebleven opportunistische pathogenen ontstaan die ernstige klinische aandoeningen of verergering van de symptomen kan veroorzaken. Dergelijke reacties worden gewoonlijk waargenomen binnen de eerste weken of maanden na aanvang van CART. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirusretinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en longontsteking veroorzaakt door *Pneumocystis jiroveci* (voorheen *Pneumocystis carinii* genoemd). Eventuele ontstekingsverschijnselen dienen te worden beoordeeld en zo nodig behandeld.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

#### Antacida

Gelijktijdige toediening van raltegravir met aluminium- en magnesiumantacida resulteerde in verlaagde plasmaconcentraties van raltegravir. Gelijktijdige toediening van raltegravir met aluminium- en/of magnesiumantacida wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Rifampicine

Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van raltegravir met sterke inductoren van uridinedifosfaat-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 (bijv. rifampicine). Rifampicine verlaagt de plasmaconcentraties van raltegravir; de invloed daarvan op de werkzaamheid van raltegravir is niet bekend. Maar als gelijktijdige toediening met rifampicine onontkoombaar is, kan bij volwassenen verdubbeling van de dosis raltegravir worden overwogen. Er zijn geen gegevens die kunnen dienen als richtlijn voor gelijktijdige toediening van raltegravir met rifampicine bij patiënten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.5).

#### Myopathie en rabdomyolyse

Myopathie en rabdomyolyse zijn gemeld. Gebruik met voorzichtigheid bij patiënten die in het verleden myopathie of rabdomyolyse hebben gehad of anderszins gepredisponeerd zijn; denk daarbij ook aan gebruik van andere geneesmiddelen die met deze aandoeningen in verband zijn gebracht (zie rubriek 4.8).

#### Ernstige huid- en overgevoelighedsreacties

Er zijn ernstige, mogelijk levensbedreigende, en fatale huidreacties gemeld bij patiënten die raltegravir gebruikten, in de meeste gevallen samen met andere geneesmiddelen die met deze reacties in verband worden gebracht. Dit betreft onder meer gevallen van Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse. Er zijn ook overgevoelighedsreacties gemeld; deze werden gekenmerkt door huiduitslag, constitutionele bevindingen, en soms orgaandisfunctie, waaronder leverfalen. Stop onmiddellijk met raltegravir en met andere verdachte middelen bij de eerste klachten of symptomen van ernstige huidreacties of overgevoelighedsreacties (waaronder, maar niet beperkt tot, ernstige huiduitslag of huiduitslag met koorts, algehele malaise, vermoeidheid, pijn in spieren of gewrichten, blaren, laesies in de mond, conjunctivitis, gezichtsoedeem, hepatitis, eosinofilie, angio-oedeem). De klinische status, waaronder leveraminotransferases, moet worden gecontroleerd en passende therapie moet worden ingesteld. Te laat stoppen met de behandeling met raltegravir of andere verdachte middelen na het begin van ernstige huiduitslag kan tot een levensbedreigende reactie leiden.

#### Huiduitslag

Huiduitslag kwam bij eerder behandelde patiënten die een behandeling met raltegravir en darunavir kregen, vaker voor dan bij patiënten die raltegravir zonder darunavir of darunavir zonder raltegravir kregen (zie rubriek 4.8).

#### Lactose

Dit middel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

## Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Uit *in-vitro*-onderzoek blijkt dat raltegravir geen substraat van cytochroom P450 (CYP)-enzymen is, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A niet remt, geen remmer van de UDP-glucuronosyltransferases (UGT's) 1A1 en 2B7 is, geen inductie van CYP3A4 geeft en het door P-glycoproteïne gereguleerde transport niet remt. Op basis van deze gegevens wordt niet verwacht dat raltegravir de farmacokinetiek beïnvloedt van geneesmiddelen die substraten zijn van deze enzymen of P-glycoproteïne.

Op basis van *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken wordt raltegravir voornamelijk uitgescheiden door metabolisering via een UGT1A1-gemedieerde glucuronidatieroute.

In de farmacokinetiek van raltegravir werd aanzienlijke inter- en intra-individuele variabiliteit waargenomen.

### Effect van raltegravir op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

In interactieonderzoeken had raltegravir geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van etravirine, maraviroc, tenofoviridisoproxilfumaraat, hormonale anticonceptiva, methadon, midazolam of boceprevir.

In enkele studies resulteerde gelijktijdige toediening van raltegravir met darunavir in een matige verlaging van de plasmaconcentraties van darunavir; het mechanisme voor dit effect is niet bekend. Echter, het effect van raltegravir op de plasmaconcentraties van darunavir blijkt niet klinisch relevant.

### Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van raltegravir

Aangezien raltegravir voornamelijk via UGT1A1 wordt gemetaboliseerd, moet raltegravir voorzichtig worden toegediend met krachtige inductoren van UGT1A1 (bijv. rifampicine). Rifampicine verlaagt de plasmaconcentraties van raltegravir; de invloed daarvan op de werkzaamheid van raltegravir is niet bekend. Maar als gelijktijdige toediening met rifampicine onontkoombaar is, kan bij volwassenen verdubbeling van de dosis van raltegravir worden overwogen. Er zijn geen gegevens die kunnen dienen als richtlijn voor gelijktijdige toediening van raltegravir met rifampicine bij patiënten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.4). De impact van andere sterke inductoren van geneesmiddelmetaboliserende enzymen, zoals fenytoïne en fenobarbital, op UGT1A1 is niet bekend. Minder krachtige inductoren (bijv. efavirenz, nevirapine, etravirine, rifabutine, glucocorticoiden, sint-janskruid, pioglitazon) kunnen worden gebruikt met de aanbevolen dosis raltegravir.

De gelijktijdige toediening van raltegravir met geneesmiddelen waarvan bekend is dat het krachtige UGT1A1-remmers zijn (bijv. atazanavir), kan de plasmaniveaus van raltegravir verhogen. Minder krachtige UGT1A1-remmers (zoals indinavir, saquinavir) kunnen de plasmaconcentraties van raltegravir ook verhogen, maar in mindere mate dan atazanavir. Daarnaast kan tenofoviridisoproxilfumaraat de plasmaconcentraties raltegravir verhogen, maar het mechanisme voor dit effect is niet bekend (zie tabel 1). In het klinisch onderzoek gebruikte een groot deel van de patiënten bij de geoptimaliseerde achtergrondtherapie (OBT) atazanavir en/of tenofoviridisoproxilfumaraat, beide middelen die een verhoging van de plasmaconcentratie raltegravir geven. Het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij patiënten die atazanavir en/of tenofoviridisoproxilfumaraat gebruikten, was over het algemeen vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van patiënten die deze middelen niet gebruikten. Daarom is een dosisaanpassing niet nodig.

Gelijktijdige toediening van raltegravir met antacida die divalente metaalkationen bevatten, kan de mate van absorptie van raltegravir verminderen door chelatie, waardoor de plasmaconcentraties van raltegravir verlaagd worden. Gebruik van een aluminium- en magnesiumantacidum binnen 6 uur na toediening van raltegravir leidde tot een significante verlaging van de plasmaconcentraties van raltegravir. Daarom wordt gelijktijdige toediening van raltegravir met antacida die aluminium en/of magnesium bevatten niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening van raltegravir met een calciumcarbonaatantacidum gaf een verlaging van de plasmaconcentraties van raltegravir; deze interactie wordt echter niet als klinisch relevant beschouwd. Daarom is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdig gebruik van raltegravir met antacida die calciumcarbonaat bevatten.

De gelijktijdige toediening van raltegravir met andere middelen die de maag-pH verhogen (bijv. omeprazol en famotidine) kan de mate van absorptie van raltegravir verhogen en een verhoging van de plasmaconcentraties van raltegravir geven (zie tabel 1). De veiligheidsprofielen in de subgroep patiënten in fase III-studies die protonpompremmers of H<sub>2</sub>-antagonisten gebruikten, waren vergelijkbaar met die van de patiënten die deze antaciden niet gebruikten. Daarom is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdig gebruik met protonpompremmers of H<sub>2</sub>-antagonisten.

Alle interactieonderzoeken zijn uitgevoerd bij volwassenen.

**Tabel 1**  
**Gegevens over farmacokinetische interacties bij volwassenen**

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (mechanisme, indien bekend)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening
<b>ANTIRETROVIRAAL MIDDEL</b>		
Proteaseremmers (PI)		

<b>atazanavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C <sub>12u</sub> ↑ 77 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 24 %  (UGT1A1-remming)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
<b>tipranavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C <sub>12u</sub> ↓ 55 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 18 %  (UGT1A1-inductie)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
<i>Niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTI's)</i>		
<b>efavirenz</b> (raltegravir 400 mg eenmaal daags)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C <sub>12u</sub> ↓ 21 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 36 %  (UGT1A1-inductie)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
<b>etravirine</b> (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C <sub>12u</sub> ↓ 34 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 %  (UGT1A1-inductie)  etravirine AUC ↑ 10 % etravirine C <sub>12u</sub> ↑ 17 % etravirine C <sub>max</sub> ↑ 4 %	Voor raltegravir of etravirine is geen dosisaanpassing vereist.
<i>Nucleoside/tide reverse-transcriptaseremmers</i>		
<b>tenofovirdisoproxilfumaraat</b> (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 49 % raltegravir C <sub>12u</sub> ↑ 3 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 64 %  (interactiemechanisme niet bekend)  tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C <sub>24u</sub> ↓ 13 % tenofovir C <sub>max</sub> ↓ 23 %	Voor raltegravir of tenofovir disoproxilfumaraat is geen dosisaanpassing vereist.
<i>CCR5-remmers</i>		
<b>maraviroc</b> (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C <sub>12u</sub> ↓ 28 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 33 %  (interactiemechanisme niet bekend)  maraviroc AUC ↓ 14 % maraviroc C <sub>12u</sub> ↓ 10 % maraviroc C <sub>max</sub> ↓ 21 %	Voor raltegravir of maraviroc is geen dosisaanpassing vereist.
<b>Anti-HCV-middelen</b>		
<i>NS3/4A-proteaseremmers (PI)</i>		
<b>boceprevir</b> (raltegravir 400 mg eenmaal daags)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C <sub>12u</sub> ↓ 25 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 11 %  (interactiemechanisme niet bekend)	Voor raltegravir of boceprevir is geen dosisaanpassing vereist.
<b>ANTIMICROBIËLE MIDDELEN</b>		
<i>Antimycobacterieel</i>		
<b>rifampicine</b> (raltegravir 400 mg eenmaal daags)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C <sub>12u</sub> ↓ 61 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 38 %  (UGT1A1-inductie)	Rifampicine verlaagt de plasmaconcentraties van raltegravir. Als gelijktijdige toediening met rifampicine onontkoombaar is, kan verdubbeling van de dosis raltegravir worden overwogen (zie rubriek 4.4).
<b>SEDATIVA</b>		

<b>midazolam</b> (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3 %	Voor raltegravir of midazolam is geen dosisaanpassing vereist.  Deze resultaten wijzen uit dat raltegravir geen inductor of remmer van CYP3A4 is; raltegravir zal daarom naar verwachting geen invloed hebben op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die CYP3A4-substraten zijn.
<b>ANTACIDA MET METAALKATIONEN</b>		
<b>aluminium- en magnesiumhydroxide-bevattende antacida</b> (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C <sub>12u</sub> ↓ 63 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 44 %  <u>2 uur voor raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C <sub>12u</sub> ↓ 56 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 51 %  <u>2 uur na raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C <sub>12u</sub> ↓ 57 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 24 %  <u>6 uur voor raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C <sub>12u</sub> ↓ 50 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  <u>6 uur na raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C <sub>12u</sub> ↓ 49 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 10 %  (chelatie van metaalkationen)	Aluminium- en magnesiumbevattende antacida verlagen de plasmaconcentraties van raltegravir. Gelijktijdige toediening van raltegravir met aluminium- en/of magnesiumbevattende antacida wordt niet aanbevolen.
<b>calciumcarbonaatantacida</b> (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C <sub>12u</sub> ↓ 32 % raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 52 %  (chelatie van metaalkationen)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
<b>Andere METAALKATIONEN</b>		
<b>ijzerzouten</b>	Verwachting: raltegravir AUC ↓  (chelatie van metaalkationen)	Bij gelijktijdige toediening wordt verwacht dat ijzerzouten de plasmaconcentraties van raltegravir verlagen; inname van ijzerzouten minstens twee uur voor of na toediening van raltegravir zou dit effect kunnen verminderen.
<b>H<sub>2</sub>-RECEPTORANTAGONISTEN EN PROTONPOMPREMERS</b>		
<b>omeprazol</b> (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C <sub>12u</sub> ↑ 24 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 51 %  (verhoogde oplosbaarheid)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
<b>famotidine</b> (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C <sub>12u</sub> ↑ 6 % raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 60 %  (verhoogde oplosbaarheid)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
<b>HORMONALE ANTICONCEPTIVA</b>		
<b>ethinylestradiol norelgestromine</b> (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	ethinylestradiol AUC ↓ 2 % ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 6 % norelgestromine AUC ↑ 14 % norelgestromine C <sub>max</sub> ↑ 29 %	Voor raltegravir of hormonale anticonceptiva (op basis van oestrogeen en/of progesteron) is geen dosisaanpassing vereist.
<b>OPIOÏDEN</b>		
<b>methadon</b> (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	methadon AUC ↔ methadon C <sub>max</sub> ↔	Voor raltegravir of methadon is geen dosisaanpassing vereist.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen die tweemaal daags raltegravir 400 mg gebruikten tijdens het eerste trimester (meer dan 1000 prospectieve zwangerschapsuitkomsten) duidt niet op misvormende toxiciteit. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen die tweemaal daags raltegravir 400 mg gebruikten tijdens het tweede en/of derde trimester (tussen 300 tot 1000 prospectieve zwangerschapsuitkomsten) duidt niet op een verhoogd risico op foetale/neonatale toxiciteit. Raltegravir 400 mg tweemaal daags kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

*Antiretroviral Pregnancy Registry (register voor zwangerschap bij gebruik van antiretrovirale middelen)*

Om de gevolgen voor moeder en foetus te controleren bij patiënten aan wie tijdens de zwangerschap onbedoeld raltegravir is toegediend, is een *Antiretroviral Pregnancy Register* opgezet. Artsen worden aangemoedigd om hun patiënten in dit register in te schrijven.

In het algemeen geldt dat bij het besluit om antiretrovirale middelen te gebruiken om hiv-infectie bij zwangere vrouwen te behandelen en dus om het risico van verticale overdracht van hiv op de pasgeborene te verlagen, zowel de gegevens uit dieronderzoek als de klinische ervaring bij zwangere vrouwen meegewogen moet worden om de veiligheid voor de foetus te kunnen inschatten.

### Borstvoeding

Raltegravir/metabolieten worden zodanig uitgescheiden in de moedermelk dat het waarschijnlijk is dat dit effecten heeft op pasgeborenen/kinderen die borstvoeding krijgen. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat raltegravir/metabolieten in de melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Het wordt geadviseerd dat vrouwen met hiv hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

### Vruchtbaarheid

Bij mannetjes- en wijfjesratten is geen effect waargenomen op de vruchtbaarheid tot doses van maximaal 600 mg/kg/dag, die leidden tot een blootstelling die drie keer hoger was dan die bereikt met de aanbevolen dosis voor de mens.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij sommige patiënten is tijdens behandeling waar raltegravir deel van uitmaakte duizeligheid gemeld. Duizeligheid kan bij sommige patiënten van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In gerandomiseerd klinisch onderzoek werd raltegravir 400 mg tweemaal daags toegediend in combinatie met vaste of geoptimaliseerde achtergrondtherapie aan niet eerder behandelde (n=547) en eerder behandelde (n=462) volwassenen voor een periode tot 96 weken. Nog eens 531 niet eerder behandelde volwassenen kregen raltegravir 1200 mg eenmaal daags met emtricitabine en tenofoviridisoproxilfumaraat voor een periode tot 96 weken. Zie rubriek 5.1.

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling waren hoofdpijn, misselijkheid en buikpijn. De meest frequent gemelde ernstige bijwerkingen waren immuunreconstitutieyndroom en huiduitslag. Het percentage stopzetting van raltegravir ten gevolge van bijwerkingen in klinische studies was 5 % of minder.

Rabdomyolyse was een soms voorkomende ernstige bijwerking gemeld bij gebruik na het op de markt komen van raltegravir 400 mg tweemaal daags.

### Tabel met samenvatting van bijwerkingen

Zowel bijwerkingen waarbij er volgens de onderzoekers een causaal verband was met raltegravir (alleen of in combinatie met andere ART) als bijwerkingen die na het op de markt komen zijn gemeld, worden hieronder per systeem/orgaanklasse opgesomd. Frequenties worden gedefinieerd

als vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen Raltegravir (alleen of in combinatie met andere ART)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	genitale herpes, folliculitis, gastro-enteritis, herpes simplex, infectie met herpesvirus, herpes zoster, influenza, lymfeklierabces, molluscum contagiosum, nasofaryngitis, bovensteluchtweginfectie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Soms	Huidpapilloom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	anemie, ijzerdeficiëntie-anemie, lymfeknooppijn, lymfadenopathie, neutropenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	immuunreconstitutesyndroom, geneesmiddelenovergevoeligheid, overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak Soms	verminderde eetlust cachexie, diabetes mellitus, dyslipidemie, hypercholesterolemie, hyperglykemie, hyperlipidemie, hyperfagie, meer eetlust, polydipsie, lichaamsvetstoornis
Psychische stoornissen	Vaak Soms	abnormaal dromen, slapeloosheid, nachtmerrie, abnormaal gedrag, depressie psychische stoornis, zelfmoordpoging, angst, verwardheid, neerslachtige stemming, ernstige depressie, doorslaapstoornis, wisselende stemming, paniekaanval, slaapstoornis, suïcidale gedachten, suïcidaal gedrag (vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychische aandoeningen)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Soms	duizeligheid, hoofdpijn, psychomotorische hyperactiviteit amnesie, carpaaltunnelsyndroom, cognitieve stoornis, aandachtsstoornis, duizeligheid bij houdingsverandering, dysgeusie, hypersomnie, hypo-esthesie, lethargie, geheugenstoornis, migraine, perifere neuropathie, paresthesie, slaperigheid, spanningshoofdpijn, tremoren, slaap van slechte kwaliteit
Oogaandoeningen	Soms	Visusverslechtering
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak Soms	vertigo tinnitus
Hartaandoeningen	Soms	palpaties, sinusbradycardie, ventriculaire extrasystoles
Bloedvataandoeningen	Soms	opvliegers, hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	dysfonie, epistaxis, neusverstopping

Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak  Soms	opgezwollen buik, buikpijn, diarree, winderigheid, misselijkheid, braken, dyspepsie  gastritis, last van de buik, pijn in de bovenbuik, gevoeligheid van de buik, pijn in de anus of het rectum, obstipatie, droge mond, epigastrisch ongemak, erosieve duodenitis, oprispingen, gastro-oesofageale reflux, gingivitis, glossitis, odyndofagie, acute pancreatitis, maagzweer, rectale bloeding
Lever- en galaandoeningen	Soms	hepatitis, hepatische steatose, alcoholische hepatitis, leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak  Soms	huiduitslag  acne, alopecia, dermatitis acneïforme, droge huid, erytheem, ingevallen gezicht, hyperhidrose, lipoatrofie, verkregen lipodystrofie, lipohypertrofie, nachtelijk zweten, prurigo, pruritus, gegeneraliseerde pruritus, maculaire uitslag, maculopapulaire uitslag, uitslag bij pruritus, huidlaesie, urticaria, xeroderma, Stevens-Johnson-syndroom, geneesmiddelgerelateerde uitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	artralgie, artritis, ruggpijn, pijn in de flank, musculoskeletale pijn, myalgie, nekpijn, osteopenie, pijn in de extremiteiten, tendinitis, rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	nierfalen, nefritis, nefrolithiase, nycturie, niercyste, nierfunctiestoornis, tubulo-interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	erectiestoornis, gynaecomastie, menopauzale verschijnselen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak  Soms	asthenie, vermoeidheid, pyrexie  pijn op de borst, rillingen, oedeem in het gezicht, meer vetweefsel, zich schrikachtig voelen, malaise, onderkaakgezwel, perifere oedeem, pijn
Onderzoeken	Vaak  Soms	verhoogd alanineaminotransferase, atypische lymfocyten, verhoogd aspartaatamino-transferase, verhoogde triglyceriden in het bloed, verhoogde lipase, verhoogde pancreas-amylase in het bloed  verlaagde absolute neutrofielentelling, verhoogde alkalische fosfatase, verlaagd bloedalbumine, verhoogde bloedamylase, verhoogd bloedbilirubine, verhoogd bloedcholesterol, verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedglucose, verhoogd BUN, verhoogde creatinefosfokinase, nuchter bloedglucose verhoogd, glucose aanwezig in urine, verhoogd HDL, internationale genormaliseerde ratio (INR) verhoogd, verhoogd LDL, minder trombocyten, positief op rode bloedcellen in urine, grotere tailleomtrek, gewichtstoename, minder witte bloedcellen
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Soms	onbedoelde overdosis

#### Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Kankers zijn gemeld bij eerder en niet eerder behandelde patiënten die begonnen met raltegravir samen met andere antiretrovirale middelen. De types en frequenties van specifieke kankervormen waren de te verwachten vormen en frequenties bij een populatie met ernstige immunodeficiëntie. Het risico op het ontwikkelen van kanker in deze studies was in de groepen die raltegravir en die de comparators kregen ongeveer gelijk.

Bij patiënten die met raltegravir werden behandeld werden voor het creatine kinase laboratoriumafwijkingen graad 2-4 waargenomen. Myopathie en rabdomyolyse zijn gemeld. Bij patiënten die in het verleden myopathie of rabdomyolyse hebben gehad of een verhoogd risico hebben op myopathie of rabdomyolyse, zoals patiënten die gelijktijdig middelen krijgen waarvan bekend is dat ze deze aandoeningen veroorzaken, moet raltegravir met voorzichtigheid worden toegepast (zie rubriek 4.4).

Gevalen van osteonecrose zijn gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, gevorderde hiv-ziekte of langdurig gebruik van antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie daarvan is niet bekend (zie rubriek 4.4).

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten met ernstige immunodeficiëntie bij de start van de antiretrovirale combinatietherapie (CART), kan een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties ontstaan. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Er was minstens één ernstig voorval van elk van de volgende klinische bijwerkingen: genitale herpes, anemie, immuunreconstitutie-syndroom, depressie, psychische aandoening, zelfmoordpoging, gastritis, hepatitis, nierfalen, onbedoelde overdosis.

In klinisch onderzoek met eerder behandelde patiënten werd huiduitslag ongeacht causaliteit bij behandelingen met raltegravir en darunavir vaker gezien dan bij die met raltegravir zonder darunavir of darunavir zonder raltegravir. Huiduitslag, volgens de onderzoeker gerelateerd aan het geneesmiddel, kwam ongeveer even vaak voor. De voor blootstelling aangepaste frequenties van huiduitslag (alle oorzaken) waren resp. 10,9, 4,2 en 3,8 per 100 patiëntjaren (PYR) en voor geneesmiddelgerelateerde huiduitslag resp. 2,4, 1,1 en 2,3 per 100 PYR. De huiduitslag gezien in klinische onderzoeken was licht tot matig-ernstig en leidde niet tot stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

#### *Patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd zijn met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus*

In klinische onderzoeken waren er 79 patiënten gelijktijdig geïnfecteerd met hepatitis B, 84 patiënten gelijktijdig geïnfecteerd met hepatitis C en 8 patiënten gelijktijdig geïnfecteerd met hepatitis B en C, die behandeld werden met raltegravir in combinatie met andere middelen voor hiv-1. In het algemeen was het veiligheidsprofiel van raltegravir bij patiënten met een gelijktijdige infectie met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus gelijk aan dat van patiënten zonder infectie met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus, hoewel in beide behandelingsgroepen de frequentie van ASAT- en ALAT-afwijkingen in de subgroep met gelijktijdige infectie met hepatitis B en/of hepatitis C iets hoger was.

Bij 96 weken traden bij eerder behandelde patiënten laboratoriumafwijkingen graad 2 of hoger op die een verslechtingsgraad t.o.v. baseline vertegenwoordigen van het ASAT, ALAT of totaalbilirubine bij respectievelijk 29 %, 34 % en 13 % van met raltegravir behandelde gelijktijdig geïnfecteerde patiënten tegen respectievelijk 11 %, 10 % en 9 % van alle andere met raltegravir behandelde patiënten. Bij 240 weken traden bij eerder behandelde patiënten laboratoriumafwijkingen graad 2 of hoger op die een verslechtingsgraad t.o.v. baseline vertegenwoordigen van het ASAT, ALAT of totaalbilirubine bij respectievelijk 22 %, 44 % en 17 % van met raltegravir behandelde gelijktijdig geïnfecteerde patiënten in vergelijking met respectievelijk 13 %, 13 % en 5 % van alle andere met raltegravir behandelde patiënten.

#### Pediatrische patiënten

##### *Kinderen en adolescenten van 2 tot 18 jaar*

Raltegravir is onderzocht bij 126 eerder met antiretrovirale therapie behandelde, met hiv-1 geïnfecteerde kinderen en adolescenten van 2 tot 18 jaar, in combinatie met andere antiretrovirale middelen in IMPAACT P1066 (zie rubrieken 5.1 en 5.2). Van de 126 patiënten kregen 96 de aanbevolen dosis van raltegravir toegediend.

Bij deze 96 kinderen en adolescenten kwamen frequentie, type en ernst van geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen tot en met week 48 overeen met die waargenomen bij volwassenen.

Bij één patiënt deden zich geneesmiddelgerelateerde klinische bijwerkingen voor van psychomotorische hyperactiviteit graad 3, abnormaal gedrag en slapeloosheid; bij één patiënt was sprake van ernstige, geneesmiddelgerelateerde allergische huiduitslag graad 2.

Bij één patiënt was sprake van geneesmiddelgerelateerde laboratoriumafwijkingen, ASAT graad 4 en ALAT graad 3, die als ernstig werden aangemerkt.

##### *Zuigelingen en peuters vanaf 4 weken tot 2 jaar*

Raltegravir is ook onderzocht bij 26 met hiv-1 geïnfecteerde zuigelingen en peuters vanaf 4 weken tot 2 jaar, in combinatie met andere antiretrovirale middelen in IMPAACT P1066 (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Bij deze 26 zuigelingen en peuters waren de frequentie, het type, en de ernst van geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen tot en met week 48 vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen werden waargenomen.

Eén patiënt had een ernstige geneesmiddelgerelateerde allergische huiduitslag van graad 3 die leidde tot stopzetting van de behandeling.

##### *Aan hiv-1 blootgestelde pasgeborenen*

De in IMPAACT P1110 (zie rubriek 5.2) toegelaten kinderen waren geboren na ten minste 37 weken zwangerschap en hadden een gewicht van ten minste 2 kg. Zestien (16) pasgeborenen kregen 2 doses isentress toegediend in de eerste 2 weken van hun leven en 26 pasgeborenen kregen gedurende 6 weken een dagelijkse dosis; allen werden gedurende 24 weken gevolgd. Er waren geen geneesmiddelgerelateerde klinische bijwerkingen en drie geneesmiddelgerelateerde afwijkende laboratoriumwaarden (een tijdelijke graad 4 neutropenie bij een proefpersoon die zidovudine toegediend kreeg om overdracht van moeder op kind (PMTCT) te voorkomen en twee verhoogde bilirubinewaarden (een graad 1 en een graad 2) die beoordeeld werden als niet-ernstig en waarvoor geen speciale behandeling nodig was).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: **voor België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie; Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## 4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met raltegravir.

In geval van een overdosis is het redelijk om de gebruikelijke ondersteunende maatregelen te nemen, zoals het verwijderen van niet-geabsorbeerd materiaal uit het maag-darmkanaal, gebruik van klinische controle (waaronder het maken van een electrocardiogram) en het instellen van een ondersteunende therapie, indien nodig. Er moet rekening mee worden gehouden dat raltegravir voor klinische toepassingen toegediend wordt als kaliumzout. De mate waarin raltegravir dialyseerbaar is, is niet bekend.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, integraseremmers, ATC-code: J05AJ01.

#### Werkingsmechanisme

Raltegravir is een integrase remmer ('integrase strand transfer inhibitor' - INSTI) die actief is tegen het humaan immunodeficiëntievirus (hiv-1). Raltegravir remt de katalytische activiteit van integrase, een hiv-gecodeerd enzym dat nodig is bij virale replicatie. Remming van de integrase voorkomt de covalente insertie, of integratie, van het hiv-genoom in het gastheer celgenoom. Hiv-genomen die niet integreren kunnen de productie van nieuwe infectieuze virale deeltjes niet sturen en zo voorkomt het remmen van integratie de verbreiding van de virale infectie.

#### Antivirale activiteit *in vitro*

Bij concentraties van  $31 \pm 20$  nM leidde raltegravir tot een remming van 95 % ( $IC_{95}$ ) van de hiv-1-replicatie (in verhouding tot een onbehandelde kweek geïnfecteerd met een virus) in menselijke T-lymfoïde celkweken geïnfecteerd met de op de cellijn aangepaste variant van hiv-1, H9III<sub>B</sub>. Bovendien remde raltegravir de virusreplicatie in kweken van mitogeengeactiveerde menselijke mononucleaire cellen uit perifere bloed geïnfecteerd met verschillende, primaire klinische isolaten van hiv-1, waaronder isolaten van 5 niet-B-subtypes en isolaten die resistent waren voor transcriptaseremmers en proteaseremmers. In een *single-cycle infection assay* remde raltegravir de infectie van 23 hiv-isolaten die 5 niet-B-subtypes en 5 circulerende recombinante vormen vertegenwoordigen met  $IC_{50}$ -waarden tussen 5 en 12 nM.

#### Resistentie

De meeste virussen die werden geïsoleerd uit patiënten bij wie raltegravir faalde, hadden een hoge mate van resistentie tegen raltegravir als gevolg van het optreden van twee of meer mutaties in integrase. De meeste hadden een kenmerkende mutatie op aminozuur 155 (N155 veranderd in H), aminozuur 148 (Q148 veranderd in H, K of R) of aminozuur 143 (Y143 veranderd in H, C of R), samen met een of meerdere andere integrasemutaties (zoals L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). De kenmerkende mutaties verminderen de virale gevoeligheid voor raltegravir, en het optreden van andere bijkomende mutaties leidt tot een verdere afname van de gevoeligheid voor raltegravir. Factoren die de kans op de ontwikkeling van resistentie verminderden, waren lagere viral load bij baseline en gebruik van andere actieve antiretrovirale middelen. Mutaties die resistentie tegen raltegravir geven, geven over het algemeen ook resistentie tegen de integrase *strand transfer* remmer elvitegravir. Mutaties op het aminozuur 143 geven grotere resistentie tegen raltegravir dan tegen elvitegravir en de mutatie E92Q geeft grotere resistentie tegen elvitegravir dan tegen raltegravir. Virussen die een mutatie bevatten op het aminozuur 148, samen met een of meer andere resistentiemutaties tegen raltegravir, kunnen ook een klinisch significante resistentie tegen dolutegravir hebben.

#### Klinische ervaring

Het bewijs voor de werkzaamheid van raltegravir was gebaseerd op analyses van de 96-weeksdata uit twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies (BENCHMRK 1 en BENCHMRK 2, Protocol 018 en 019) bij eerder met antiretrovirale middelen behandelde, met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten, en op de analyse van de 240-weeksdata uit een gerandomiseerde, dubbelblinde, met werkzame stof gecontroleerde studie (STARTMRK, Protocol 021) bij niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde, met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten.

#### Werkzaamheid

##### Eerder behandelde volwassen patiënten

In BENCHMRK 1 en BENCHMRK 2 (gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenteronderzoeken) werden de veiligheid en antiretrovirale activiteit van raltegravir 400 mg tweemaal daags beoordeeld versus placebo in een combinatie met geoptimaliseerde achtergrondtherapie (OBT) bij met hiv geïnfecteerde patiënten van 16 jaar of ouder met een vastgestelde resistentie tegen ten minste één geneesmiddel in elk van de drie klassen (NRTI's, NNRTI's, PI's) van antiretrovirale behandelingen. Vóór de randomisatie werd de OBT door de onderzoeker geselecteerd op basis van de eerdere behandelgeschiedenis van de patiënt en de genotypische en fenotypische virale resistentieonderzoeken bij baseline.

De demografische gegevens van patiënten (geslacht, leeftijd en ras) en kenmerken bij baseline voor de groep met raltegravir 400 mg tweemaal daags en de placebogroep waren vergelijkbaar. Patiënten hadden eerder een mediaan van 12 antiretrovirale middelen gedurende een mediaan van 10 jaar gekregen. In de OBT werd een mediaan van 4 ART's gebruikt.

##### Resultaten analyses na 48 en 96 weken

Blijvende resultaten (week 48 en week 96) voor patiënten op de aanbevolen dosis raltegravir 400 mg tweemaal daags uit de gepoolde BENCHMRK 1- en BENCHMRK 2-onderzoeken worden getoond in tabel 2.

**Tabel 2**  
**Werkzaamheidsresultaten op week 48 en 96**

BENCHMRK 1 en 2 gepoold		48 weken		96 weken	
		Raltegravir 400 mg tweemaal daags + OB (N = 462)	Placebo + OB (N = 237)	Raltegravir 400 mg tweemaal daags + OB (N = 462)	Placebo + OB (N = 237)
<b>Percentage hiv-RNA &lt; 400 kopieën/ml (95 %-BI)</b>					
Alle patiëntent†		72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Kenmerken bij baseline‡					
Hiv-RNA	> 100.000 kopieën/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
	≤ 100.000 kopieën/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-celaantal	≤ 50 cellen/mm <sup>3</sup>	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
	> 50 en ≤ 200 cellen/mm <sup>3</sup>	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
	> 200 cellen/mm <sup>3</sup>	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Sensitiviteitsscore (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 en hoger	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
<b>Percentage hiv-RNA &lt; 50 kopieën/ml (95 %-BI)</b>					
Alle patiëntent†		62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Kenmerken bij baseline‡					
Hiv-RNA	> 100.000 kopieën/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
	≤ 100.000 kopieën/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-celaantal	≤ 50 cellen/mm <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
	> 50 en ≤ 200 cellen/mm <sup>3</sup>	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
	> 200 cellen/mm <sup>3</sup>	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Sensitiviteitsscore (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 en hoger	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

**Gemiddelde verandering  
CD4-celaantal (95 %-BI), cellen/mm<sup>3</sup>**

Alle patiënten‡		109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Kenmerken bij baseline†					
Hiv-RNA	> 100.000 kopieën/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
	≤ 100.000 kopieën/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-celaantal	≤ 50 cellen/mm <sup>3</sup>	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
	> 50 en ≤ 200 cellen/mm <sup>3</sup>	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
	> 200 cellen/mm <sup>3</sup>	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Sensitiviteitsscore (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 en hoger	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Bij patiënten die voortijdig stoppen (non-completers) wordt de rest van de behandeling geïmputeerd als gefaald. Aantal (%) patiënten met respons en daarmee gepaard gaand 95 %-betrouwbaarheidsinterval (BI) worden vermeld.

‡ Voor analyse op prognostische factoren werd virologisch falen getransporteerd voor percentage < 400 en 50 kopieën/ml. Voor gemiddelde CD4-veranderingen werd baseline-carry-forward gebruikt voor virologisch falen.

§ De Genotypische Sensitiviteitsscore (GSS) werd gedefinieerd als het totale aantal orale ART's in OBt waarvoor het virale isolaat van een patiënt genotypische sensitiviteit vertoonde op basis van genotypische resistentiebepalingen. Gebruik van enfuvirtide in OBt bij en fuvirtide-naïeve patiënten werd geteld als één actief geneesmiddel in OBt. Het gebruik van darunavir in OBt bij darunavir-naïeve patiënten werd eveneens geteld als één actief geneesmiddel in de OBt.

Raltegravir bereikte bij 61,7 % van de patiënten op week 16, bij 62,1 % op week 48 en bij 57,0 % op week 96, een virologische respons (uitgaande van Non-completer=Failure) van hiv-RNA < 50 kopieën/ml. Sommige patiënten kregen tussen week 16 en week 96 een virale rebound. Factoren in samenhang met falende behandelingen zijn hoge virale belasting bij baseline en OBt met niet minstens één krachtig werkzaam middel.

*Switch naar raltegravir*

De SWITCHMRK 1 & 2-studies (Protocollen 032 & 033) beoordeelden met hiv geïnfecteerde patiënten die suppressieve (hiv-RNA bij screening < 50 kopieën/ml; stabiele behandeling > 3 maanden) therapie kregen met lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 tabletten tweemaal per dag plus minstens 2 nucleoside-reverse-transcriptaseremmers en randomiseerde deze 1:1 naar voortzetting van lopinavir (+) ritonavir 2 tabletten tweemaal per dag (n = 174 resp. n = 178) of omzetting van lopinavir (+) ritonavir naar raltegravir 400 mg tweemaal per dag (n = 174 resp. n = 176). Patiënten met een voorgeschiedenis van virologisch falen werden niet uitgesloten en er was geen beperking wat betreft het aantal eerdere antiretrovirale behandelingen.

Deze studies werden na de primaire werkzaamheidsanalyse op week 24 gestopt omdat ze geen non-inferioriteit van raltegravir vs. lopinavir (+) ritonavir konden aantonen. In beide studies bleef op week 24 de onderdrukking van hiv-RNA tot < 50 kopieën/ml behouden bij 84,4 % in de raltegravirgroep versus 90,6 % in de lopinavir (+) ritonavirgroep, (Non-completers = Failure). Zie rubriek 4.4 met betrekking tot de noodzaak om raltegravir met twee andere actieve geneesmiddelen toe te dienen.

*Niet eerder behandelde volwassen patiënten*

STARTMRK (gerandomiseerd, dubbelblind, met werkzame stof gecontroleerd multicenteronderzoek) beoordeelde de veiligheid en antiretrovirale activiteit van raltegravir 400 mg tweemaal per dag vs. efavirenz 600 mg voor het slapengaan, in een combinatie met emtricitabine (+) tenofoviridisoproxilfumaraat, bij niet eerder behandelde, met hiv geïnfecteerde patiënten met hiv RNA > 5000 kopieën/ml. De randomisatie werd gestratificeerd op hiv-RNA bij screening (≤ 50.000 kopieën/ml; en > 50.000 kopieën/ml) en op hepatitis B- of -C-status (positief of negatief).

De demografische (geslacht, leeftijd en etnische afkomst) en baselinekenmerken van de patiënten waren voor de groep die raltegravir 400 mg tweemaal per dag kreeg vergelijkbaar met de groep die efavirenz 600 mg voor het slapengaan kreeg.

*Resultaten van analyses na 48 en 240 weken*

Ten aanzien van het primaire werkzaamheidseindpunt was het deel van de patiënten die hiv-RNA < 50 kopieën/ml op week 48 bereikten in de groep die raltegravir kreeg 241/280 (86,1 %) en 230/281 (81,9 %) in de groep die efavirenz kreeg. Het behandelingsverschil (raltegravir – efavirenz) was 4,2 % met een 95 %-BI van (-1,9, 10,3), waarmee werd aangetoond dat raltegravir niet inferieur is aan efavirenz (p-waarde voor non-inferioriteit < 0,001). Op week 240 was het behandelingsverschil (raltegravir – efavirenz) 9,5 % met een 95 %-BI van (1,7, 17,3). De resultaten van week 48 en week 240 voor patiënten op de aanbevolen dosis raltegravir 400 mg tweemaal per dag in STARTMRK staan in tabel 3.

**Tabel 3  
Werkzaamheidsresultaten op week 48 en 240**

STARTMRK Studie		48 weken		240 weken	
		Raltegravir 400 mg tweemaal daags (N = 281)	Efavirenz 600 mg voor het slapengaan (N = 282)	Raltegravir 400 mg tweemaal daags (N = 281)	Efavirenz 600 mg voor het slapengaan (N = 282)
<b>Percentage hiv-RNA &lt; 50 kopieën/ml (95 %-BI)</b>					
Alle patiënten†		86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Kenmerken bij baseline‡					
Hiv-RNA	> 100.000 kopieën/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
	≤ 100.000 kopieën/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-celtelaantal	≤ 50 cellen/mm <sup>3</sup>	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
	> 50 en ≤ 200 cellen/mm <sup>3</sup>	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
	> 200 cellen/mm <sup>3</sup>	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Viraal subtype	Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
	Non-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
<b>Gemiddelde verandering CD4-celaantal (95 %-BI), cellen/mm<sup>3</sup></b>					
Alle patiënten‡		189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Kenmerken bij baseline‡					
Hiv-RNA	> 100.000 kopieën/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
	≤ 100.000 kopieën/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-celtelaantal	≤ 50 cellen/mm <sup>3</sup>	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
	> 50 en ≤ 200 cellen/mm <sup>3</sup>	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
	> 200 cellen/mm <sup>3</sup>	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Viraal subtype	Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
	Non-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Bij patiënten die voortijdig stoppen (non-completers) wordt de rest van de behandeling geïmputeerd als gefaald. Aantal (%) patiënten met respons en daarmee gepaard gaand 95 %-betrouwbaarheidsinterval (BI) worden vermeld.

‡ Voor analyse op prognostische factoren werd virologisch falen getransporteerd voor percentage < 50 en 400 kopieën/ml. Voor gemiddelde CD4-veranderingen werd baseline-carry-forward gebruikt voor virologisch falen.

NB: Analyse gebaseerd op alle beschikbare gegevens.

Raltegravir en efavirenz werden toegediend met toedienend met toedienend met emtricitabine (+) tenofoviridisoproxilfumaaraat.

## Pediatische patiënten

### Kinderen en adolescenten van 2 tot 18 jaar

IMPAACT P1066 is een open-label, multicenter fase I/II-onderzoek voor beoordeling van het farmacokinetische profiel, de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van raltegravir bij hiv-geïnficeerde kinderen. In dit onderzoek werden 126 eerder behandelde kinderen en adolescenten van 2 tot 18 jaar opgenomen. De patiënten werden gestratificeerd naar leeftijd, waarbij eerst adolescenten in het onderzoek werden opgenomen gevolgd door succesief jongere kinderen. De patiënten kregen de 400 mg tablet (6 tot 18 jaar) of de kauwtablet (2 tot onder 12 jaar) toegediend. Raltegravir werd toegediend met een geoptimaliseerde achtergrondbehandeling.

De initiële 'dose-finding'-fase omvatte een uitgebreide farmacokinetische evaluatie. Er werd een dosis geselecteerd waarmee een plasmablootstelling aan raltegravir en dalconcentraties werden bereikt die overeenkwamen met die waargenomen bij volwassenen, en waarbij sprake was van een aanvaardbare veiligheid op korte termijn. Na dosisselectie werden er extra patiënten in het onderzoek opgenomen voor beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid op lange termijn. Van de 126 patiënten kregen 96 de aanbevolen dosis van raltegravir toegediend (zie rubriek 4.2).

**Tabel 4**

**Kenmerken bij baseline en werkzaamheidsresultaten op week 24 en 48 afkomstig van IMPAACT P1066 (2 tot 18 jaar)**

Parameter	Populatie met definitieve dosis	
	N = 96	
<b>Demografische gegevens</b>		
Leeftijd (jaar), mediaan [spreiding]	13 [2 – 18]	
Mannelijk geslacht	49 %	
<b>Ras</b>		
Blank	34 %	
Zwart	59 %	
<b>Kenmerken bij baseline</b>		
Plasma hiv-1-RNA (log <sub>10</sub> kopieën/ml), gemiddelde [spreiding]	4,3 [2,7 - 6]	
CD4-celaantal (cellen/mm <sup>3</sup> ), mediaan [spreiding]	481 [0 – 2361]	
CD4-percentages, mediaan [spreiding]	23,3 % [0 – 44]	
Hiv-1-RNA > 100.000 kopieën/ml	8 %	
CDC hiv-categorie B of C	59 %	
<b>Eerder gebruikte ART per klasse</b>		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
<b>Respons</b>	<b>week 24</b>	<b>week 48</b>
Bereikte $\geq 1 \log_{10}$ hiv-RNA-daling t.o.v. baseline of < 400 kopieën/ml	72 %	79 %
Bereikte hiv-RNA < 50 kopieën/ml	54 %	57 %

*Zuigelingen en peuters vanaf 4 weken tot 2 jaar*

In IMPAACT P1066 werden ook met hiv geïnfecteerde zuigelingen en peuters vanaf 4 weken tot 2 jaar opgenomen die eerder antiretrovirale behandeling hadden gekregen, hetzij als profylaxe ter preventie van overdracht van moeder op kind (*prevention of mother to child transmission, PMTCT*) en/of als een gecombineerde antiretrovirale behandeling voor hiv-infectie. Raltegravir werd toegediend als granulaat voor orale suspensie met of zonder voedsel in combinatie met een geoptimaliseerd achtergrondregime dat bij tweederde van de patiënten lopinavir plus ritonavir omvatte.

**Tabel 5****Kenmerken bij baseline en werkzaamheidsresultaten op week 24 en 48 afkomstig van IMPAACT P1066(4 weken tot onder 2 jaar)**

Parameter	N = 26	
<b>Demografische gegevens</b>		
Leeftijd (weken), mediaan [spreiding]	28 [4 - 100]	
Mannelijk geslacht	65 %	
<b>Ras</b>		
Blank	8 %	
Zwart	85 %	
<b>Kenmerken bij baseline</b>		
Plasma hiv-1 RNA (log <sub>10</sub> kopieën/ml), gemiddelde [spreiding]	5,7 [3,1 - 7]	
CD4-celaantal (cellen/mm <sup>3</sup> ), mediaan [spreiding]	1400 [131 - 3648]	
CD4 percentage, mediaan [spreiding]	18,6 % [3,3 - 39,3]	
Hiv-1 RNA > 100.000 kopieën/ml	69 %	
CDC hiv-categorie B of C	23 %	
<b>Eerder gebruikte ART per klasse</b>		
NNRTI	73 %	
NRTI	46 %	
PI	19 %	
<b>Respons</b>		
	<b>week 24</b>	<b>week 48</b>
Bereikte ≥ 1 log <sub>10</sub> hiv-RNA-daling t.o.v. baseline of < 400 kopieën/ml	91 %	85 %
Bereikte hiv-RNA < 50 kopieën/ml	43 %	53 %
Gemiddelde toename CD4-celaantallen (%) t.o.v. baseline	500 cellen/mm <sup>3</sup> (7,5 %)	492 cellen/mm <sup>3</sup> (7,8 %)
<b>Virologisch falen</b>		
	<b>week 24</b>	<b>week 48</b>
Non-responder	0	0
Rebounder	0	4
Aantal met beschikbaar genotype*	0	2

\*Eén patiënt had een mutatie op positie 155.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Zoals aangetoond bij gezonde vrijwilligers die op de nuchtere maag eenmalige orale doses raltegravir toegediend kregen wordt raltegravir snel geabsorbeerd met een  $t_{max}$  van ongeveer 3 uur na toediening. De AUC en  $C_{max}$  van raltegravir nemen dosisproportioneel toe binnen het dosisbereik van 100 mg tot 1600 mg. De  $C_{12u}$  van raltegravir neemt dosisproportioneel toe binnen het dosisbereik van 100 mg tot 800 mg en neemt iets minder dan dosisproportioneel toe binnen het dosisbereik van 100 mg tot 1600 mg. Bij patiënten is geen dosisproportionaliteit vastgesteld.

Met een tweemaal daagse toediening wordt de farmacokinetische steady-state snel bereikt, binnen ongeveer de eerste 2 dagen na toediening. Er is weinig tot geen cumulatie in de AUC en  $C_{max}$ ; er zijn aanwijzingen voor enige cumulatie in de  $C_{12u}$ . De absolute biologische beschikbaarheid van raltegravir is niet vastgesteld.

Raltegravir kan met of zonder voedsel worden toegediend. In de belangrijkste onderzoeken naar veiligheid en werkzaamheid bij hiv-positieve patiënten werd raltegravir met of zonder voedsel toegediend. Toediening van meermalige doses raltegravir na een maaltijd met matige hoeveelheid vet beïnvloedde de AUC van raltegravir niet in klinisch relevante mate, met een toename van 13 % ten opzichte van toediening op de nuchtere maag. De  $C_{12u}$  van raltegravir was na een maaltijd met matige hoeveelheid vet in vergelijking met nuchter 66 % hoger en de  $C_{max}$  was 5 % hoger. Toediening van raltegravir na een vetrijke maaltijd verhoogde de AUC en  $C_{max}$  met ongeveer een factor 2 en verhoogde de  $C_{12u}$  met een factor 4,1. Toediening van raltegravir na een vetarme maaltijd verlaagde de AUC en  $C_{max}$  met respectievelijk 46 % en 52 %; de  $C_{12u}$  bleef in essentie ongewijzigd. Voedsel lijkt de farmacokinetische variabiliteit te verhogen t.o.v. toediening op de nuchtere maag.

In het algemeen werd er in de farmacokinetiek van raltegravir aanzienlijke variabiliteit waargenomen. Voor de waargenomen  $C_{12u}$  in BENCHMRK 1 en 2 was de variatiecoëfficiënt (VC) voor de variabiliteit tussen proefpersonen 212 % en de VC voor variabiliteit binnen proefpersonen 122 %. Oorzaken van variabiliteit kunnen terug te vinden zijn in verschillen in gelijktijdige toediening met voedsel of gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen.

### Distributie

Raltegravir wordt voor ongeveer 83 % gebonden aan het menselijke plasma-eiwit in het concentratiebereik van 2 tot 10  $\mu$ M. Raltegravir passeerde gemakkelijk de placenta bij ratten, maar drong nauwelijks door in de hersenen.

In twee onderzoeken bij hiv-1-geïnfecteerde patiënten die tweemaal daags 400 mg raltegravir kregen, kon raltegravir snel worden gemeten in het hersenvocht. In de eerste studie (n = 18) was de mediane concentratie in hersenvocht 5,8 % (bereik 1 - 53,5 %) van de overeenkomstige plasmaconcentratie. In de tweede studie (n = 16) was de mediane concentratie in hersenvocht 3 % (bereik 1 - 61 %) van de overeenkomstige plasmaconcentratie. Deze mediane proporties zijn ongeveer 3 tot 6 maal lager dan de vrije fractie raltegravir in plasma.

### Biotransformatie en uitscheiding

De schijnbare terminale halfwaardetijd van raltegravir is ongeveer 9 uur, met een kortere  $\alpha$ -fase-halfwaardetijd (~1 uur), wat een groot deel van de AUC vertegenwoordigt. Na toediening van een orale dosis radioactief gemerkt raltegravir werd respectievelijk ongeveer 51 en 32 % van de dosis uitgescheiden in de feces en de urine. In feces was alleen raltegravir aanwezig, het meeste hiervan is waarschijnlijk gevormd door hydrolyse van met de gal uitgescheiden raltegravirglucuronide, zoals waargenomen in preklinisch dieronderzoek. In de urine werden twee componenten, namelijk raltegravir en raltegravirglucuronide, aangetroffen en deze vertegenwoordigden respectievelijk ongeveer 9 en 23 % van de dosis. De belangrijkste circulerende entiteit was raltegravir en vertegenwoordigde ongeveer 70 % van de totale radioactiviteit; de overige radioactiviteit in het plasma was raltegravirglucuronide. Onderzoeken waarbij gebruik werd gemaakt van iso-enzymselectieve chemische remmers en UDP-glucuronosyltransferases (UGT's) met expressie van cDNA tonen aan dat UGT1A1 het belangrijkste enzym is dat verantwoordelijk is voor de vorming van raltegravirglucuronide. De gegevens duiden er dus op dat het belangrijkste klaringmechanisme van raltegravir bij de mens door UGT1A1-gemedieerde glucuronidatie is.

#### UGT1A1-polymorfisme

In een vergelijking tussen 30 proefpersonen met \*28/\*28-genotype en 27 proefpersonen met het wild-type genotype was de geometrisch gemiddelde ratio (90 %-BI) van de AUC 1,41 (0,96; 2,09) en de geometrisch gemiddelde ratio van de  $C_{12u}$  was 1,91 (1,43; 2,55). Dosisaanpassing wordt niet nodig geacht bij personen met door genetisch polymorfisme verminderde UGT1A1-activiteit.

### Speciale populaties

#### Pediatrische patiënten

Uit een vergelijkend onderzoek tussen de toedieningsvormen bij gezonde volwassen vrijwilligers is gebleken dat de kauwtablet en het granulaat voor orale suspensie een hogere orale biologische beschikbaarheid hebben dan de 400 mg tablet. In dit onderzoek resulteerde de toediening van de kauwtablet met een vetrijke maaltijd in een gemiddelde afname in de AUC van 6 %, in een afname in de  $C_{max}$  van 62 % en in een toename van 188 % in de  $C_{12u}$  in vergelijking met de toediening bij vasten. Toediening van de kauwtablet met een vetrijke maaltijd heeft geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van raltegravir en de kauwtablet kan met of zonder voedsel worden toegediend. Het effect van voedsel op de toedieningsvorm met het granulaat voor orale suspensie, werd niet onderzocht.

Tabel 6 geeft de farmacokinetische parameters weer van de 400 mg tablet, de kauwtablet, en het granulaat voor orale suspensie, op basis van lichaamsgewicht.

**Tabel 6: Farmacokinetische parameters van raltegravir in IMPAACT P1066 na toediening van de in rubriek 4.2 genoemde doses (pasgeborenen uitgezonderd)**

Lichaamsgewicht	Toedieningsvorm	Dosis	N*	Geometrisch gemiddelde (%CV†) AUC <sub>0-12u</sub> (µM•uur)	Geometrisch gemiddelde (%CV†) C <sub>12u</sub> (nM)
≥ 25 kg	Filmomhulde tablet	400 mg tweemaal daags	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Kauwtablet	Op gewicht gebaseerde dosering, zie doseringstabellen voor de kauwtablet	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 tot minder dan 25 kg	Kauwtablet	Op gewicht gebaseerde dosering, zie doseringstabellen voor de kauwtablet	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 tot minder dan 20 kg	Orale suspensie	Op gewicht gebaseerde dosering, zie doseringstabellen voor het granulaat voor orale suspensie	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

\*Aantal patiënten met sterke farmacokinetische (PK) resultaten bij de definitieve aanbevolen dosis.  
†Geometrische variatiecoëfficiënt.

#### Ouderen

Er was in het onderzochte leeftijdsbereik (19 tot 84 jaar, met maar enkele personen ouder dan 65 jaar) geen klinisch relevant effect van leeftijd op de farmacokinetiek van raltegravir bij gezonde proefpersonen en patiënten met hiv-1-infectie.

#### Geslacht, ras en BMI

Bij volwassenen was geen sprake van klinisch belangrijke farmacokinetische verschillen door geslacht, ras of Body Mass Index (BMI).

#### Verminderde nierfunctie

Renale klaring van onveranderd geneesmiddel is een minder belangrijke eliminatieroute. Bij volwassenen was geen sprake van klinisch belangrijke farmacokinetische verschillen tussen patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en gezonde proefpersonen (zie rubriek 4.2). Omdat de mate waarin raltegravir kan worden gedialyseerd niet bekend is, moet toediening voor een dialysesessie worden vermeden.

#### Verminderde leverfunctie

Raltegravir wordt in de lever primair uitgescheiden door glucuronidering. Bij volwassenen was geen sprake van klinisch significante farmacokinetische verschillen tussen patiënten met matige leverinsufficiëntie en gezonde proefpersonen. Het effect van ernstige leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van raltegravir is niet onderzocht (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische toxicologische onderzoeken, waaronder conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, toxische effecten op de ontwikkeling en juveniele toxiciteit zijn verricht met raltegravir bij muizen, ratten, honden en konijnen. Effecten bij blootstelling die voldoende hoger is dan die bij klinische toepassingen wijzen niet op bijzondere gevaren voor de mens.

#### Mutageniteit

Er werden geen aanwijzingen gezien van mutageniteit of genotoxiciteit bij *in-vitro* microbiële mutagenesetests (Ames-test), *in-vitro* alkalische-elutietests voor DNA-afbraak en *in-vitro* en *in-vivo* chromosoom-aberratiestudies.

#### Carcinogeniteit

Raltegravir had in een carcinogeniteitstudie bij muizen geen carcinogeen potentieel. Bij de hoogste doseringen, 400 mg/kg/dag bij wijfjes en 250 mg/kg/dag bij mannetjes, was de systemische blootstelling vergelijkbaar met die bij de klinische dosis van 400 mg tweemaal daags. Bij ratten werden bij 300 en 600 mg/kg/dag bij de wijfjes en bij 300 mg/kg/dag bij de mannetjes tumoren (plaveiselcelcarcinoom) van de neus/nasofarynx vastgesteld. Deze neoplasmata kunnen het gevolg zijn van plaatselijke afzetting en/of aspiratie van geneesmiddel op de mucosa van de neus/nasofarynx tijdens toediening via maagsonde en daaropvolgende chronische irritatie en ontsteking; waarschijnlijk is de betekenis voor het voorgenomen klinische gebruik beperkt. Bij de NOAEL was de systemische blootstelling vergelijkbaar met die bij de klinische dosis van 400 mg tweemaal daags. Standaard genotoxiciteitonderzoeken naar mutageniteit en clastogeniteit waren negatief.

#### Ontwikkelingstoxiciteit

In onderzoek naar toxische effecten op de ontwikkeling van ratten en konijnen was raltegravir niet teratogeen. Een lichte toename van de frequentie van een hoger dan normaal aantal ribben, een variant van het normale ontwikkelingsproces, werd waargenomen bij foetussen van drachtige ratten die zijn blootgesteld aan raltegravir van ongeveer 4,4 keer de menselijke blootstelling bij de aanbevolen dosis voor de mens op basis van de AUC<sub>0-24u</sub>. Er werden geen effecten op de ontwikkeling waargenomen bij 3,4 keer de menselijke blootstelling bij de aanbevolen dosis voor de mens. Soortgelijke bevindingen waren er niet bij konijnen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Tabletkern

- Microkristallijne cellulose
- Lactosemonohydraat
- Watervrij dibasisch calciumfosfaat
- Hypromellose 2208
- Poloxameer 407
- Natriumstearylfumaraat
- Magnesiumstearaat

#### Film laag

- Polyvinylalcohol
- Titaandioxide
- Polyethyleenglycol 3350
- Talk
- Rood ijzeroxide
- Zwart ijzeroxide

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Houd de fles zorgvuldig gesloten met het droogmiddel om te beschermen tegen vocht.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met een moeilijk door kinderen te openen sluiting van polypropyleen, inductie-verzegeling en silicagel als droogmiddel.

Er zijn twee verpakkingsgrootten beschikbaar: 1 fles van 60 tabletten en een grootverpakking met 180 (3 flessen van 60) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 december 2007  
Datum van laatste verlenging: 14 mei 2014

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.