SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Raltegravir Zentiva 600 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat raltegravir kalium overeenkomend met 600 mg raltegravir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, ovale filmomhulde tablet, afmetingen 9,3 mm x 19 mm, met de inscriptie ‘C30’ aan een kant en ‘600’ aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Raltegravir Zentiva is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van humaanimmunodeficiëntievirus (hiv-1)-infectie bij volwassenen en pediatrische patiënten die tenminste 40 kg wegen (zie rubriek 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

Raltegravir Zentiva moet worden gebruikt in combinatie met andere actieve antiretrovirale therapieën (ART’s) (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Volwassenen en pediatrische patiënten
Voor volwassenen en pediatrische patiënten (die ten minste 40 kg wegen) is de aanbevolen dosering 1200 mg (twee 600 mg-tabletten) eenmaal per dag voor de behandeling bij niet eerder behandelde patiënten of patiënten bij wie na de aanvangsbehandeling met 400 mg raltegravir tweemaal daags virologisch onderdrukt zijn.

Andere beschikbare toedieningsvormen en sterktes:
Raltegravir kan ook beschikbaar zijn als een 400 mg tablet voor tweemaal daagse toediening bij hiv-geïnfecteerde volwassenen of kinderen en adolescenten die ten minste 25 kg wegen. De 400 mg tablet mag niet gebruikt worden voor toediening van de 1200 mg dosis eenmaal daags. Raltegravir Zentiva is alleen beschikbaar als 600 mg filmomhulde tablet. Als een alternatieve dosis nodig is, moeten andere raltegravir-bevattende geneesmiddelen worden gebruikt die een dergelijke optie bieden.

Ouderen
Er is beperkte informatie over het gebruik van raltegravir bij ouderen (zie rubriek 5.2). Daarom moet Raltegravir Zentiva 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 Raltegravir Zentiva bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis met voorzichtigheid worden toegepast (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Raltegravir Zentiva 600 mg filmomhulde tabletten mogen niet gebruikt worden bij kinderen die minder dan 40 kg wegen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.
Raltegravir Zentiva 600 mg filmomhulde tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen als een eenmaal daagse dosis van 1200 mg.
De tabletten mogen niet worden gekauwd, fijngemaakt of gedeeld vanwege verwachte 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 tenofovirdisoproxil).

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 jirovecii* (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 variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Atazanavir

Gelijktijdige toediening van raltegravir 1200 mg eenmaal daags met atazanavir resulteerde in verhoogde plasmaconcentraties van raltegravir. Gelijktijdige toediening wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Tipranavir/ritonavir

Gelijktijdige toediening van raltegravir 1200 mg eenmaal daags met tipranavir/ritonavir kan resulteren in verlaagde dalplasmaconcentraties van raltegravir. Gelijktijdige toediening wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Antacida

Gelijktijdige toediening van raltegravir 1200 mg eenmaal daags met calciumcarbonaat- en aluminium- en magnesiumbevattende antacida resulteerde in verlaagde plasmaconcentraties van raltegravir. Gelijktijdige toediening wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Krachtige inductoren van geneesmiddelmetaboliserende enzymen

Krachtige inductoren van geneesmiddelmetaboliserende enzymen (bijv. rifampicine) zijn niet bestudeerd met raltegravir 1200 mg eenmaal daags, maar zouden kunnen resulteren in verlaagde dalplasmaconcentraties van raltegravir. Daarom wordt gelijktijdige toediening met raltegravir 1200 mg eenmaal daags niet aanbevolen.

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 overgevoeligheidsreacties

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 overgevoeligheidsreacties 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 overgevoeligheidsreacties (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).

Natrium

Dit geneesmiddel 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

Raltegravir is *in vitro* een zwakke remmer van ‘organic anion transporter’ (OAT) 1 (IC_{50} 109 µM) en OAT3 (IC_{50} 18,8 µM). Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van raltegravir 1200 mg eenmaal daags met voor OAT1 en/of OAT3 gevoelige substraten.

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 geen remmer is van P-glycoproteïne (P-gp), ‘breast cancer resistance protein’ (BCRP), ‘organic anion-transporting polypeptide’ (OATP) 1B1 en OATP1B3, ‘organic cation transporter’ (OCT) 1 en OCT2, ‘multidrug and toxin extrusion protein’ (MATE) 1 en MATE2-K. Op basis van deze gegevens wordt niet verwacht dat raltegravir de farmacokinetiek beïnvloedt van geneesmiddelen die substraten zijn van deze enzymen of transporters.

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 geneesmiddelinteractie-onderzoeken met raltegravir 400 mg tabletten tweemaal daags had raltegravir geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van etravirine, maraviroc, tenofovirdisoproxil, hormonale anticonceptiva, methadon of midazolam. Deze bevindingen kunnen

worden uitgebreid naar raltegravir 1200 mg eenmaal daags en er is geen dosisaanpassing vereist voor deze middelen.

In enkele studies resulteerde gelijktijdige toediening van raltegravir 400 mg tabletten tweemaal daags met darunavir in een matige maar klinisch insignificante verlaging van de plasmaconcentraties van darunavir. Op basis van de omvang van het effect gezien bij raltegravir 400 mg tabletten tweemaal daags, is de verwachting dat het effect van raltegravir 1200 mg eenmaal daags op de plasmaconcentraties van darunavir waarschijnlijk klinisch niet van betekenis is.

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van raltegravir

Inductoren van geneesmiddelmetaboliserende enzymen
De impact van geneesmiddelen die krachtige inductoren van UGT1A1 zijn, zoals rifampicine, op raltegravir 1200 mg eenmaal daags is niet bekend, maar gelijktijdige toediening verlaagt vermoedelijk de dalspiegels van raltegravir gebaseerd op de verlaging van dalconcentraties waargenomen bij raltegravir 400 mg tweemaal daags. Gelijktijdige toediening met raltegravir 1200 mg eenmaal daags wordt daarom niet aanbevolen. De impact van andere sterke inductoren van geneesmiddelmetaboliserende enzymen, zoals fenytoïne en fenobarbital, op UGT1A1 is niet bekend. Gelijktijdige toediening met raltegravir 1200 mg eenmaal daags wordt daarom niet aanbevolen. In geneesmiddelinteractie-onderzoeken had efavirenz geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van raltegravir 1200 mg eenmaal daags. Minder krachtige inductoren (bijv. efavirenz, nevirapine, etravirine, rifabutine, glucocorticoïden, sint-janskruid, pioglitazon) kunnen daarom worden gebruikt met de aanbevolen dosis raltegravir.

UGT1A1-remmers
Gelijktijdige toediening van atazanavir met raltegravir 1200 mg eenmaal daags verhoogde de plasmaconcentraties van raltegravir significant. Gelijktijdige toediening van raltegravir 1200 mg eenmaal daags met atazanavir wordt daarom niet aanbevolen.

Antacida
Gelijktijdige toediening van raltegravir 1200 mg eenmaal daags met aluminium-/magnesiumbevattende en calciumcarbonaatbevattende antacida resulteert naar verwachting in klinisch relevante verlagingen van de dalplasmaconcentraties van raltegravir. Op basis van deze bevindingen wordt gelijktijdige toediening van aluminium-/magnesiumbevattende en calciumcarbonaatbevattende antacida met raltegravir 1200 mg eenmaal daags niet aanbevolen.

Middelen die de maag-pH verhogen
Een populatie-farmacokinetische analyse van ONCEMRK (Protocol-292) liet zien dat gelijktijdige toediening van raltegravir 1200 mg eenmaal daags met protonpompremmers of H2-antagonisten niet resulteerde in statistisch significante veranderingen in de farmacokinetiek van raltegravir. Vergelijkbare werkzaamheids- en veiligheidsresultaten werden verkregen zonder of met deze middelen die de maag-pH veranderen. Op basis van deze gegevens mogen protonpompremmers en H2- antagonisten gelijktijdig worden toegediend met raltegravir 1200 mg eenmaal daags.

Andere overwegingen
Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om de geneesmiddelinteracties van ritonavir, tipranavir/ritonavir of etravirine met raltegravir 1200 mg (2 x 600 mg) eenmaal daags te beoordelen. Terwijl de grootte van de verandering in raltegravir-blootstelling van raltegravir 400 mg tweemaal daags door ritonavir of etravirine klein was, was de impact van tipranavir/ritonavir groter (GMR C_{dal} = 0,45, GMR AUC = 0,76). Gelijktijdige toediening van raltegravir 1200 mg eenmaal daags en tipranavir/ritonavir wordt niet aanbevolen.

Eerdere onderzoeken met raltegravir 400 mg tweemaal daags lieten zien dat gelijktijdige toediening met tenofovirdisoproxil (een component van emtricitabine/tenofovirdisoproxil combinatie) de blootstelling aan raltegravir verhoogde. Van emtricitabine/tenofovirdisoproxil werd vastgesteld dat deze de biologische beschikbaarheid van raltegravir 1200 mg eenmaal daags met 12 % verhoogde. De

impact hiervan is echter niet klinisch relevant. Gelijktijdige toediening van emtricitabine/tenofovirdisoproxil met raltegravir 1200 mg eenmaal daags is daarom toegestaan.

Alle interactieonderzoeken zijn uitgevoerd bij volwassenen.
Uitgebreide geneesmiddelinteractieonderzoeken werden uitgevoerd met raltegravir 400 mg tweemaal daags en een beperkt aantal geneesmiddelinteractieonderzoeken werd uitgevoerd met raltegravir 1200 mg eenmaal daags.

In tabel 1 staan alle beschikbare gegevens uit interactieonderzoeken met aanbevelingen voor gelijktijdige toediening.

Tabel 1 Gegevens over farmacokinetische interacties

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	**Interactie** (mechanisme, indien bekend)	**Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening**
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN		
Proteaseremmers (PI)		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 41% raltegravir C_{12u} ↑ 77% raltegravir C_{max} ↑ 24% (UGT1A1-remming)	Voor raltegravir (400 mg tweemaal daags) is geen dosisaanpassing vereist.
atazanavir (raltegravir 1200 mg eenmalige dosis)	raltegravir AUC ↑ 67% raltegravir C_{24u} ↑ 26% raltegravir C_{max} ↑ 16% (UGT1A1-remming)	Gelijktijdige toediening met raltegravir (1200 mg eenmaal daags) wordt niet aanbevolen.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 24% raltegravir C_{12u} ↓ 55% raltegravir C_{max} ↓ 18% (UGT1A1-inductie)	Voor raltegravir (400 mg tweemaal daags) is geen dosisaanpassing vereist.
	Geëxtrapoleerd uit onderzoek met 400 mg tweemaal daags	Gelijktijdige toediening met raltegravir (1200 mg eenmaal daags) wordt niet aanbevolen.
Niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTI's)		
efavirenz (raltegravir 400 mg eenmalige dosis)	raltegravir AUC ↓ 36% raltegravir C_{12u} ↓ 21% raltegravir C_{max} ↓ 36% (UGT1A1-inductie)	Voor raltegravir (400 mg tweemaal daags en 1200 mg eenmaal daags) is geen dosisaanpassing vereist.
efavirenz (raltegravir 1200 mg eenmalige dosis)	raltegravir AUC ↓ 14% raltegravir C_{24u} ↓ 6% raltegravir C_{max} ↓ 9% (UGT1A1-inductie)	
etravirine (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C_{12u} ↓ 34% raltegravir C_{max} ↓ 11% (UGT1A1-inductie) etravirine AUC ↑ 10% etravirine C_{12u} ↑ 17%	Voor raltegravir (400 mg tweemaal daags en 1200 mg eenmaal daags) of etravirine is geen dosisaanpassing vereist.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	**Interactie** (mechanisme, indien bekend)	**Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening**
	etravirine C_{max} ↑ 4%	
Nucleoside/tide reverse-transcriptaseremmers		
tenofovirdisoproxil (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 49% raltegravir C_{12u} ↑ 3% raltegravir C_{max} ↑ 64% (interactiemechanisme niet bekend) tenofovir AUC ↓ 10% tenofovir C_{24u} ↓ 13% tenofovir C_{max} ↓ 23%	Voor raltegravir (400 mg tweemaal daags en 1200 mg eenmaal daags) of tenofovirdisoproxil is geen dosisaanpassing vereist.
emtricitabine en tenofovir disoproxil (raltegravir 1200 mg (2 x 600 mg) eenmaal daags)	Populatie-farmacokinetische analyse liet zien dat het effect van emtricitabine / tenofovirdisoproxil op de farmacokinetiek van raltegravir minimaal was (12% verhoging in relatieve biologische beschikbaarheid) en niet statistisch of klinisch significant. (interactiemechanisme niet bekend)	
CCR5-remmers		
maraviroc (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C_{12u} ↓ 28% raltegravir C_{max} ↓ 33% (interactiemechanisme niet bekend) maraviroc AUC ↓ 14% maraviroc C_{12u} ↓ 10% maraviroc C_{max} ↓ 21%	Voor raltegravir (400 mg tweemaal daags of 1200 mg eenmaal daags) of maraviroc is geen dosisaanpassing vereist.
ANTIMICROBIËLE MIDDELEN		
Antimycobacterieel		
rifampicine (raltegravir 400 mg eenmalige dosis)	raltegravir AUC ↓ 40% raltegravir C_{12u} ↓ 61% raltegravir C_{max} ↓ 38% (UGT1A1-inductie)	Rifampicine verlaagt de plasmaconcentraties van raltegravir. Als gelijktijdige toediening met rifampicine onontkoombaar is, kan verdubbeling van de dosis raltegravir (400 mg tweemaal daags) worden overwogen
	Geëxtrapoleerd uit onderzoek met 400 mg tweemaal daags	Gelijktijdige toediening met raltegravir (1200 mg eenmaal daags) wordt niet aanbevolen.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	**Interactie** (mechanisme, indien bekend)	**Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening**
SEDATIVA		
midazolam (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	midazolam AUC ↓ 8% midazolam C_{max} ↑ 3%	Voor raltegravir (400 mg tweemaal daags en 1200 mg eenmaal daags) 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.
ANTACIDA MET METAALKATIONEN		
aluminium- en magnesiumhydroxide-bevattende antacida (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 49% raltegravir C_{12u} ↓ 63% raltegravir C_{max} ↓ 44% <u>2 uur voor raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C_{12u} ↓ 56% raltegravir C_{max} ↓ 51% <u>2 uur na raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C_{12u} ↓ 57% raltegravir C_{max} ↓ 24% <u>6 uur voor raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13% raltegravir C_{12u} ↓ 50% raltegravir C_{max} ↓ 10% <u>6 uur na raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11% raltegravir C_{12u} ↓ 49% raltegravir C_{max} ↓ 10% (chelatie van metaalkationen)	Aluminium- en magnesiumbevattende antacida verlagen de plasmaconcentraties van raltegravir (400 mg tweemaal daags en 1200 mg eenmaal daags). Gelijktijdige toediening van raltegravir met aluminium- en/of magnesiumbevattende antacida wordt niet aanbevolen.
aluminium- en magnesiumhydroxide-bevattende antacida (raltegravir 1200 mg eenmalige dosis)	<u>12 uur na raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 14% raltegravir C_{24u} ↓ 58% raltegravir C_{max} ↓ 14% (chelatie van metaalionen)	
calciumcarbonaatantacida (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C_{12u} ↓ 32% raltegravir C_{max} ↓ 52% (chelatie van metaalionen)	Voor raltegravir (400 mg tweemaal daags) is geen dosisaanpassing vereist.
calciumcarbonaatantacida (raltegravir 1200 mg eenmalige dosis)	raltegravir AUC ↓ 72% raltegravir C_{24u} ↓ 48% raltegravir C_{max} ↓ 74%	Gelijktijdige toediening met raltegravir (1200 mg eenmaal daags) wordt niet aanbevolen.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	**Interactie** (mechanisme, indien bekend)	**Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening**
	12 uur na raltegravir raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C_{24u} ↓ 57% raltegravir C_{max} ↓ 2% (chelatie van metaalionen)	
Andere METAALKATIONEN		
ijzerzouten	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.
H_2-RECEPTORANTAGONISTEN EN PROTONPOMPREMMERS		
omeprazol (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C_{12u} ↑ 24% raltegravir C_{max} ↑ 51% (verhoogde oplosbaarheid)	Voor raltegravir (400 mg tweemaal daags en 1200 mg eenmaal daags) is geen dosisaanpassing vereist.
famotidine (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C_{12u} ↑ 6% raltegravir C_{max} ↑ 60% (verhoogde oplosbaarheid)	
Middelen die de maag-pH veranderen: protonpompremmers (bijv. omeprazol), H_2-receptor antagonisten (bijv. famotidine, ranitidine, cimetidine) (raltegravir 1200 mg)	Populatie-farmacokinetische analyse liet zien dat het effect van middelen die de maag-pH veranderen op de farmacokinetiek van raltegravir minimaal was (8,8% verlaging in relatieve biologische beschikbaarheid) en niet statistisch of klinisch significant. (verhoogde oplosbaarheid)	
HORMONALE ANTICONCEPTIVA		
ethinylestradiol **norelgestromine** (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	ethinylestradiol AUC ↓ 2% ethinylestradiol C_{max} ↑ 6% norelgestromine AUC ↑ 14% norelgestromine C_{max} ↑ 29%	Voor raltegravir (400 mg tweemaal daags of 1200 mg eenmaal daags) of hormonale anticonceptiva (op basis van oestrogeen en/of progesteron) is geen dosisaanpassing vereist.
OPIOÏDEN		
methadon (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	methadon AUC ↔ methadon C_{max} ↔	Voor raltegravir (400 mg tweemaal daags of 1200 mg eenmaal daags) of methadon is geen dosisaanpassing vereist.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van raltegravir 1200 mg eenmaal daags bij zwangere vrouwen. 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 1200 mg wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

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 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 tenofovirdisoproxil 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 immuunreconstitutiesyndroom 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 (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100) en niet bekend (kunnen 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	immuunreconstitutiesyndroom, geneesmiddelenovergevoeligheid, overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	verminderde eetlust
	Soms	cachexie, diabetes mellitus, dyslipidemie, hypercholesterolemie, hyperglykemie, hyperlipidemie, hyperfagie, toegenomen eetlust, polydipsie, lichaamsvetstoornis
Psychische stoornissen	Vaak	abnormaal dromen, slapeloosheid, nachtmerrie, abnormaal gedrag, depressie
	Soms	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	duizeligheid, hoofdpijn, psychomotorische hyperactiviteit
	Soms	amnesie, carpaletunnelsyndroom, cognitieve stoornis, aandachtsstoornis, duizeligheid bij houdingsverandering, dysgeusie, hypersomnie, hypo-esthesie, lethargie, geheugenstoornis, migraine, perifere

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen Raltegravir (alleen of in combinatie met andere ART)
		neuropathie, paresthesie, slaperigheid, spanningshoofdpijn, tremoren, slaap van slechte kwaliteit
Oogaandoeningen	Soms	Visusverslechtering
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Vertigo
	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Soms	palpitaties, sinusbradycardie, ventriculaire extrasystoles
Bloedvataandoeningen	Soms	opvliegers, hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	dysfonie, epistaxis, neusverstopping
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak	opgezwollen buik, buikpijn, diarree, winderigheid, misselijkheid, braken, dyspepsie
	Soms	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, odynofagie, acute pancreatitis, maagzweer, rectale bloeding
Lever- en galaandoeningen	Soms	hepatitis, hepatische steatose, alcoholische hepatitis, leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag
	Soms	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, rugpijn, 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	asthenie, vermoeidheid, pyrexie
	Soms	pijn op de borst, rillingen, oedeem in het gezicht, meer vetweefsel, zich schrikachtig voelen, malaise, onderkaakgezwel, perifeer oedeem, pijn

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen Raltegravir (alleen of in combinatie met andere ART)
Onderzoeken	Vaak	verhoogd alanineaminotransferase, atypische lymfocyten, verhoogd aspartaatamino-transferase, verhoogde triglyceriden in het bloed, verhoogde lipase, verhoogde pancreas-amylase in het bloed
	Soms	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

In studies met raltegravir 400 mg tweemaal daags zijn kankers 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 verwachte 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).

Gevallen 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 variabeler 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, immuunreconstitutiesyndroom, 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 verslechteringsgraad 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 niet eerder behandelde patiënten laboratoriumafwijkingen graad 2 of hoger op die een verslechteringsgraad 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

De raltegravir 600 mg-tablet is niet onderzocht bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2).

Kinderen en adolescenten van 2 tot 18 jaar
Raltegravir tweemaal daags 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 raltegravir tweemaal daags 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 tweemaal daags 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 raltegravir 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

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 elektrocardiogram) 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 gastheercelgenoom. 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 ± 20 nM leidde raltegravir tot een remming van 95% (IC95) 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, H9IIIB. Bovendien remde raltegravir de virusreplicatie in kweken van mitogeengeactiveerde menselijke mononucleaire cellen uit perifeer 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 IC50-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 verlagen de gevoeligheid van het virus voor raltegravir, en het voorkomen van andere mutaties resulteert in een verdere verlaging in 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-weeks gegevens uit twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies (BENCHMRK 1 en BENCHMRK 2, Protocollen 018 en 019) bij eerder met antiretrovirale middelen behandelde, met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten, en op de analyse van de 240-weeks data 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 en de analyse van 96-weeks gegevens van gerandomiseerd, dubbelblind, actieve control studie (ONCOMRK, Protocol 292) bij antiretroviraal onbehandelde, met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten.

Werkzaamheid

Eerder behandelde volwassen patiënten (400 mg tweemaal daags)
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**

Parameter	Raltegravir 400 mg tweemaal daags + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg tweemaal daags + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Percentage hiv-RNA < 400 kopieën/ml (95 % - BI)				
Alle patiënten†	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^3	61 (53,69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 en ≤ 200 cellen/mm^3	80 (73,85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 cellen/mm^3	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)
Percentage hiv-RNA < 50 kopieën/ml (95 %-BI)				
Alle patiënten†	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^3	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 en ≤ 200 cellen/mm^3	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 cellen/mm^3	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^3				
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^3	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 en ≤ 200 cellen/mm^3	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 cellen/mm^3	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 (400 mg tweemaal daags)
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 randomiseerden 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 versus 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 (400 mg tweemaal daags)
STARTMRK (gerandomiseerd, dubbelblind, met werkzame stof gecontroleerd multicenteronderzoek) beoordeelde de veiligheid en antiretrovirale activiteit van raltegravir 400 mg tweemaal per dag versus efavirenz 600 mg voor het slapengaan, in een combinatie met emtricitabine (+) tenofovirdisoproxil, 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 ras) 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**	
Parameter	**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)**
Percentage hiv-RNA < 50 kopieën/ml (95 %-BI)				
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^3	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 en ≤ 200 cellen/mm^3	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 cellen/mm^3	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)
Gemiddelde verandering CD4-celaantal (95 %-BI), cellen/mm3					
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^3	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
	> 50 en ≤ 200 cellen/mm^3	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
	> 200 cellen/mm^3	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 toegediend met emtricitabine (+) tenofovirdisoproxil.

Niet eerder behandelde volwassen patiënten (1200 mg [2 x 600 mg] eenmaal daags)
ONCEMRK (gerandomiseerd, dubbelblind, met werkzame stof gecontroleerd multicenteronderzoek; Protocol 292) beoordeelde de veiligheid en antiretrovirale activiteit van raltegravir 1200 mg eenmaal daags + emtricitabine (+) tenofovir disoproxil versus raltegravir 400 mg tweemaal daags, in een combinatie met emtricitabine (+) tenofovir disoproxil, bij niet eerder behandelde, met hiv geïnfecteerde patiënten met hiv-RNA > 1000 kopieën/ml.
De randomisatie werd gestratificeerd op hiv RNA bij screening (≤ 100.000 kopieën/ml; en > 100.000 kopieën/ml) en op hepatitis B- of -C-status (positief of negatief).

De demografische (geslacht, leeftijd en ras) en baselinekenmerken van de patiënten waren voor de groep die raltegravir 1200 mg eenmaal daags kreeg vergelijkbaar met de groep die raltegravir 400 mg tweemaal daags kreeg.

Resultaten van analyses na 48 en 96 weken
Ten aanzien van het primaire werkzaamheidseindpunt was het deel van de patiënten die hiv-RNA < 40 kopieën/ml op week 48 bereikten in de groep die raltegravir 1200 mg eenmaal daags kreeg 472/531 (88,9%) en 235/266 (88,3%) in de groep die raltegravir 400 mg tweemaal daags kreeg. Het behandelingsverschil (raltegravir 1200 mg eenmaal daags – raltegravir 400 mg tweemaal daags) was 0,5% met een 95%-BI van (-4,2, 5,2), waarmee werd aangetoond dat raltegravir 1200 mg eenmaal daags niet inferieur is aan raltegravir 400 mg tweemaal daags.

In week 96 was het deel van de patiënten dat < 40 kopieën/ml hiv-RNA bereikte 433/531 (81,5%) in de groep die eenmaal daags raltegravir 1200 mg kreeg en 213/266 (80,1%) in de groep die tweemaal daags raltegravir 400 mg kreeg. Het behandelingsverschil (raltegravir 1200 mg eenmaal daags - raltegravir 400 mg tweemaal daags) was 1,5% met een 95%-BI van (-4,4; 7,3). De resultaten in week 48 en week 96 van de ONCEMRK-studie staan in tabel 4.

Tabel 4 Werkzaamheidsresultaten in week 48 en 96

ONCEMRK Studie	48 weken		96 weken	
Parameter	**Raltegravir 600 mg (1200 mg eenmaal daags) (N = 531)**	**Raltegravir 400 mg tweemaal daags (N = 266)**	**Raltegravir 600 mg (1200 mg eenmaal daags) (N = 531)**	**Raltegravir 400 mg tweemaal daags (N=266)**
Percentage HIV-RNA < 40 kopieën/ml (95 %-BI)				
Alle patiënten†	88,9 (85,9, 91,4)	88,3 (83,9, 91,9)	81,5 (78,0, 84,8)	80,1 (74,8, 84,7)
Kenmerken bij baseline‡				
Hiv-RNA > 100.000 kopieën/ml	86,7 (80,0, 91,8)	83,8 (73,4, 91,3)	84,7 (77,5, 90,3)	82,9 (72,0, 90,8)
≤ 100.000 kopieën/ml	97,2 (94,9, 98,7)	97,7 (94,3, 99,4)	91,9 (88,5, 94,5)	93,0 (89,1, 97,1)
CD4-celaantal ≤ 200 cellen/mm^3	85,1 (74,3, 92,6)	87,9 (71,8, 96,6)	79,0 (66,8, 88,3)	80 (61,4, 92,3)
> 200 cellen/mm^3	95,6 (93,2, 97,3)	94,5 (90,6, 97,1)	91,4 (88,3, 93,9)	92,2 (87,6, 95,5)
Viraal subtype Clade B	94,6 (91,4, 96,8)	93,7 (89,0, 96,8)	90,0 (86,0, 93,2)	88,9 (83,0, 93,3)
Non-Clade B	93,6 (89,1, 96,6)	93,2 (84,9, 97,8)	89,5 (84,1, 93,6)	94,4 (86,2, 98,4)
Gemiddelde verandering CD4-celaantal (95 %-BI), cellen/mm3				
Alle patiënten †	232 (215, 249)	234 (213, 255)	262 (243, 280)	262 (236, 288)
Kenmerken bij baseline ‡				
Hiv-RNA > 100.000 kopieën/ml	276 (245, 308)	256 (218, 294)	297 (263, 332)	281 (232, 329)
≤ 100/000 kopieën/ml	214 (194, 235)	225 (199, 251)	248 (225, 270)	254 (224, 285)
CD4- celaantal ≤ 200 cellen/mm^3	209 (176, 243)	209 (172, 245)	239 (196, 281)	242 (188, 296)
> 200 cellen/mm^3	235 (216, 255)	238 (214, 262)	265 (245, 286)	265 (237, 294)
Viraal subtype Clade B	232 (209, 254)	240 (213, 266)	270 (245, 296)	267 (236, 297)
Non-Clade B	233 (205, 261)	226 (191, 261)	246 (219, 274)	259 (211, 307)

† 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 < 40 kopieën/ml. Voor gemiddelde CD4-veranderingen werd baseline-carry-forward gebruikt voor virologisch falen.
Raltegravir 1200 mg eenmaal daags en raltegravir 400 mg tweemaal daags werden toegediend met emtricitabine (+) tenofovirdisoproxil.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Zoals aangetoond bij gezonde vrijwilligers die op de nuchtere maag een 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.

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 1200 mg eenmaal daags wordt op de nuchtere maag ook snel geabsorbeerd met een mediane T_{max} van ~ 1,5 tot 2 uur en geeft een scherpere absorptiepiek met een neiging tot een hogere C_{max} in vergelijking met raltegravir tweemaal daags (1 x 400 mg tablet tweemaal daags). Daarnaast heeft de raltegravir 600 mg formulering gebruikt in de 1200 mg (2 x 600 mg) eenmaal daagse dosering met betrekking tot de 400 mg formulering een hogere relatieve biologische beschikbaarheid (met 21 tot 66%). Eenmaal geabsorbeerd vertonen beide formuleringen van raltegravir een vergelijkbare systemische farmacokinetiek. Bij patiënten, na toediening van de 1200 mg eenmaal daagse dosering, waren AUC_{0-24} steady-state 53,7 u·µM, C_{24u} 75,6 nM en mediane T_{max} 1,50 u.

Raltegravir 400 mg tweemaal daags 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.

Raltegravir 600 mg tabletten (2 x 600 mg eenmaal daags) kunnen met of zonder voedsel worden toegediend. Een onderzoek naar het effect van voedsel op de eenmalige dosis liet zien dat 1200 mg eenmaal daags een vergelijkbaar of minder voedsel effect heeft wanneer bestudeerd met vetrijke en vetarme maaltijden in vergelijking met 400 mg tweemaal daags. Toediening van raltegravir 1200 mg eenmaal daags met een vetarme maaltijd resulteerde in een 42% verlaging van de $AUC_{0\text{-laatste}}$, 52% verlaging van de C_{max} en 16% verlaging van C_{24u}. Toediening met een vetrijke maaltijd resulteerde in een 1,9% verhoging van $AUC_{0\text{-laatste}}$, 28% verlaging van C_{max} en 12% verlaging van C_{24u}

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 verschillen zijn in gelijktijdige toediening met voedsel en gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen.

Distributie

Raltegravir wordt voor ongeveer 83% gebonden aan het menselijke plasma-eiwit in het concentratiebereik van 2 tot 10 μM.
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 α-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 klaringsmechanisme 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
Raltegravir Zentiva is alleen beschikbaar als 600 mg filmomhulde tablet. Als een alternatieve dosis nodig is, moeten andere raltegravir-bevattende geneesmiddelen worden gebruikt die een dergelijke optie bieden (zie rubriek 4.2). Andere raltegravir-bevattende middelen met verschillende sterktes en/of in verschillende farmaceutische vormen kunnen beschikbaar zijn. 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. Raadpleeg de SmPC's van deze producten voor aanvullende doseringsinformatie.

Ouderen
Er was geen klinisch relevant effect van leeftijd op de farmacokinetiek van raltegravir in het onderzochte leeftijdsbereik met raltegravir 400 mg tweemaal daags. Er was geen klinisch relevant effect van leeftijd op de farmacokinetiek van raltegravir in het onderzochte leeftijdsbereik in ONCEMRK met raltegravir 1200 mg (2 x 600 mg) eenmaal daags.

Geslacht, ras, etniciteit en BMI
Bij volwassenen was geen sprake van klinisch belangrijke farmacokinetische verschillen als gevolg van geslacht, ras, etniciteit of Body Mass Index (BMI) met raltegravir 400 mg tweemaal daags; de conclusie was derhalve geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van raltegravir. Met raltegravir 1200 mg (2 x 600 mg) liet de farmacokinetische populatieanalyse ook zien dat de effecten op geslacht, ras, etniciteit en lichaamsgewicht klinisch niet van betekenis zijn.

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. Er is geen onderzoek naar verminderde nierfunctie gedaan met raltegravir 1200 mg eenmaal daags, maar gebaseerd op de resultaten met de 400 mg tablet tweemaal daags wordt een klinisch effect van betekenis niet verwacht.

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. Er is geen onderzoek naar verminderde leverfunctie gedaan met raltegravir 1200 mg eenmaal daags, maar gebaseerd op de resultaten met de 400 mg tablet tweemaal daags wordt een klinisch effect van betekenis voor licht en matig verminderde leverfunctie niet verwacht.

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 1200 mg eenmaal 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 1200 mg eenmaal 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 $AUC0\text{-}_{24u}$. 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
Natriumcroscarmellose
Carbomeren
Magnesiumstearaat

Filmlaag
Macrogol poly (vinylalcohol) geënt copolymeer
Talk
Titaandioxide (E171)
Glycerolmonocaprylocapraat
Polyvinylalcohol
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in inductief gesloten HDPE-flessen (meerlagige flessen met hoge barrière), afgesloten met een HDPE-dop die moeilijk te openen is door kinderen met zuurstofvanger en moleculaire zeef.

Verpakkingsgrootten: 1 fles met 60 tabletten en een grootverpakking met 180 (3 flessen van 60) tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy,
102 37 Praag 10,
Tsjechië

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

RVG 134478

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 april 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.5, 5.2, 6.1 en 6.5: 24 juni 2025