

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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 geïnfekteerde adolescenten (12 tot 18 jaar) of volwassenen.

ISENTRESS is ook beschikbaar voor volwassenen en pediatrische 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, fijn gemaakt 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.

Immuunreacteringsyndroom

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 immuunreactering 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 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 orgaandysfunctie, 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).

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, glucocorticoïden, 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 H₂-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 H₂-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
ANTIRETROVIRAAL MIDDEL		
<i>Proteaseremmers (PI)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C _{12u} ↑ 77 % raltegravir C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1-remming)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C _{12u} ↓ 55 % raltegravir C _{max} ↓ 18 % (UGT1A1-inductie)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
<i>Niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTI's)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg eenmaal daags)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C _{12u} ↓ 21 % raltegravir C _{max} ↓ 36 % (UGT1A1-inductie)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
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 % etravirine C _{max} ↑ 4 %	Voor raltegravir of etravirine is geen dosisaanpassing vereist.
<i>Nucleoside/tide reverse-transcriptaseremmers</i>		
tenofovirdisoproxilfumaraat (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 of tenofovir disoproxilfumaraat is geen dosisaanpassing vereist.
<i>CCR5-remmers</i>		
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 of maraviroc is geen dosisaanpassing vereist.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (mechanisme, indien bekend)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening
Anti-HCV-middelen		
<i>NS3/4A-proteaseremmers (PI)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg eenmaal daags)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C _{12u} ↓ 25 % raltegravir C _{max} ↑ 11 % (interactiemechanisme niet bekend)	Voor raltegravir of boceprevir is geen dosisaanpassing vereist.
ANTIMICROBIËLE MIDDELEN		
<i>Antimycobacterieel</i>		
rifampicine (raltegravir 400 mg eenmaal daags)	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 worden overwogen (zie rubriek 4.4).
SEDATIVA		
midazolam (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C _{max} ↑ 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.
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. Gelijktijdige toediening van raltegravir met aluminium- en/of magnesiumbevattende antacida wordt niet aanbevolen.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (mechanisme, indien bekend)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening
calciumcarbonaatantacida (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C _{12u} ↓ 32 % raltegravir C _{max} ↓ 52 % (chelatie van metaalkationen)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
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.
H₂-RECEPTORANTAGONISTEN EN PROTONPOMPREMMERS		
omeprazol (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C _{12u} ↑ 24 % raltegravir C _{max} ↑ 51 % (verhoogde oplosbaarheid)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
famotidine (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C _{12u} ↑ 6 % raltegravir C _{max} ↑ 60 % (verhoogde oplosbaarheid)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
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 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 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 immuunreconstitutesyndroom 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, mollusum 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, meer 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, 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	vertigo
	Soms	tinnitus
Hartaandoeningen	Soms	palpataties, sinusbradycardie, ventriculaire extrasystoles

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen Raltegravir (alleen of in combinatie met andere ART)
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, odynofagie, 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, 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 Soms	asthenie, vermoeidheid, pyrexie 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

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).

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 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, immuunreconstitutesyndroom, 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 niet 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 zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

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 % (IC_{95}) van de hiv-1-replicatie (in verhouding tot een onbehandelde kweek geïnfecteerd met een virus) in menselijke T-lymfoïde celkweeken geïnfecteerd met de op de cellijn aangepaste variant van hiv-1, H9IIIB.

Bovendien remde raltegravir de virusreproductie 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 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 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	
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/mm³					
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

De SWITCHMRK 1 & 2-studies (Protocolen 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	
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 (+) tenofoviridisoproxilfumaaraat.

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-geïnfecteerde 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 successief 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	
Demografische gegevens		
Leeftijd (jaar), mediaan [spreiding]	13 [2 – 18]	
Mannelijk geslacht	49 %	
Ras		
Blank	34 %	
Zwart	59 %	
Kenmerken bij baseline		
Plasma hiv-1-RNA (log ₁₀ kopieën/ml), gemiddelde [spreiding]	4,3 [2,7 - 6]	
CD4-celaantal (cellen/mm ³), mediaan [spreiding]	481 [0 – 2361]	
CD4-percentage, mediaan [spreiding]	23,3 % [0 – 44]	
Hiv-1-RNA > 100.000 kopieën/ml	8 %	
CDC hiv-categorie B of C	59 %	
Eerder gebruikte ART per klasse		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
Respons	week 24	week 48
Bereikte ≥ 1 log ₁₀ hiv-RNA-daling t.o.v. baseline of < 400 kopieën/ml	72 %	79 %
Bereikte hiv-RNA < 50 kopieën/ml	54 %	57 %
Gemiddelde toename CD4-celaantal (%) t.o.v. baseline	119 cellen/mm ³ (3,8 %)	156 cellen/mm ³ (4,6 %)

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	
Demografische gegevens		
Leeftijd (weken), mediaan [spreiding]	28 [4 - 100]	
Mannelijk geslacht	65 %	
Ras		
Blank	8 %	
Zwart	85 %	
Kenmerken bij baseline		
Plasma hiv-1 RNA (log ₁₀ kopieën/ml), gemiddelde [spreiding]	5,7 [3,1 - 7]	
CD4-celaantal (cellen/mm ³), 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 %	
Eerder gebruikte ART per klasse		
NNRTI	73 %	
NRTI	46 %	
PI	19 %	
Respons	week 24	week 48
Bereikte ≥ 1 log ₁₀ 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 ³ (7,5 %)	492 cellen/mm ³ (7,8 %)
Virologisch falen	week 24	week 48
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 μM .

Raltegravir passeerde gemakkelijk de placenta bij ratten, maar drong nauwelijks door in de hersenen.

In twee onderzoeken bij hiv-1-geïnfekteerde 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

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 _{0-12u} (µM•uur)	Geometrisch gemiddelde (%CV†) C _{12u} (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 neoplasma's 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 genotoxiciteitsonderzoeken 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_{0-24u}. 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
- Lactosemonohydraat
- Watervrij dibasisch calciumfosfaat
- Hypromellose 2208
- Poloxameer 407
- Natriumstearylumaraat
- Magnesiumstearaat

Filmlaag

- 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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ISENTRESS 600 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg raltegravir (als kalium).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke 600 mg tablet bevat 5,72 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, ovale tablet, afmetingen 19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm, met het MSD-logo en '242' aan een kant en glad aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ISENTRESS 600 mg filmomhulde tablet 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

ISENTRESS 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 ISENTRESS tweemaal daags virologisch onderdrukt zijn.

Andere beschikbare toedieningsvormen en sterktes:

ISENTRESS is ook beschikbaar als een 400 mg tablet voor tweemaal daagse toediening bij 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. Raadpleeg de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) van de 400 mg sterkte.

ISENTRESS is ook beschikbaar als kauwtablet en als granulaat voor een orale suspensie. Raadpleeg de productinformatie (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 mg 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.

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).

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

ISENTRESS 600 mg 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 tenofoviridisoproxilfumaraat).

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.

Immuunreacteringsyndroom

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 immuunreactering 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.

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).

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

Raltegravir is *in vitro* een zwakke remmer van ‘organic anion transporter’ (OAT) 1 (IC₅₀ 109 µM) en OAT3 (IC₅₀ 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, tenofoviridisoproxilfumaraat, hormonale anticonceptiva, methadon, midazolam of boceprevir. 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 dalpiegels 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, boceprevir 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, boceprevir 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 tenofovirdisoproxilfumaraat (een component van emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat) de blootstelling aan raltegravir verhoogde. Van emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat 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/tenofovirdisoproxilfumaraat 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		
<i>Proteaseremmers (PI)</i>		
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 eenmaal daags)	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.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (mechanisme, indien bekend)	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
	Geëxtrapoleerd uit onderzoek met 400 mg tweemaal daags	Gelijktijdige toediening met raltegravir (1200 mg eenmaal daags) wordt niet aanbevolen.
<i>Niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTI's)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg eenmaal daags)	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 eenmaal daags)	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 % etravirine C _{max} ↑ 4%	Voor raltegravir (400 mg tweemaal daags en 1200 mg eenmaal daags) of etravirine is geen dosisaanpassing vereist.
<i>Nucleoside/tide reverse-transcriptaseremmers</i>		
tenofovirdisoproxilfumaraat (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 tenofovirdisoproxilfumaraat is geen dosisaanpassing vereist.
emtricitabine en tenofovir disoproxilfumaraat (raltegravir 1200 mg (2 x 600 mg) eenmaal daags)	Populatie-farmacokinetische analyse liet zien dat het effect van emtricitabine / tenofovirdisoproxilfumaraat op de farmacokinetiek van raltegravir minimaal was (12 % verhoging in relatieve biologische beschikbaarheid) en niet statistisch of klinisch significant. (interactiemechanisme niet bekend)	

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (mechanisme, indien bekend)	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
<i>CCR5-remmers</i>		
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.
Anti-HCV-middelen		
<i>NS3/4A-proteaseremmers (PI)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg eenmaal daags)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C _{12u} ↓ 25 % raltegravir C _{max} ↑ 11 % (interactiemechanisme niet bekend)	Voor raltegravir (400 mg tweemaal daags of 1200 mg eenmaal daags) of boceprevir is geen dosisaanpassing vereist.
ANTIMICROBIËLE MIDDELEN		
<i>Antimycobacterieel</i>		
rifampicine (raltegravir 400 mg eenmaal daags)	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.
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.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (mechanisme, indien bekend)	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
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 eenmaal daags)	<u>12 uur na raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 14 % raltegravir C_{24u} ↓ 58 % raltegravir C_{max} ↓ 14 % (chelatie van metaalonen)	
calciumcarbonaatantacida (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C_{12u} ↓ 32 % raltegravir C_{max} ↓ 52 % (chelatie van metaalonen)	Voor raltegravir (400 mg tweemaal daags) is geen dosisaanpassing vereist.
calciumcarbonaatantacida (raltegravir 1200 mg eenmaal daags)	raltegravir AUC ↓ 72 % raltegravir C_{24u} ↓ 48 % raltegravir C_{max} ↓ 74 % <u>12 uur na raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C_{24u} ↓ 57 % raltegravir C_{max} ↓ 2 % (chelatie van metaalonen)	Gelijktijdige toediening met raltegravir (1200 mg eenmaal daags) wordt niet aanbevolen.
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.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (mechanisme, indien bekend)	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
H₂-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 tenofovirdisoproxilfumaraat 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 immuunreconstitutesyndroom 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 (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
Neoplasma's, 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 neuropathie, paresthesie, slaperigheid, spanningshoofdpijn, tremoren, slaap van slechte kwaliteit
Oogaandoeningen	Soms	Visusverslechtering

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen Raltegravir (alleen of in combinatie met andere ART)
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, odynofagie, 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, rugpijn, pijn in de flank, musculoskeletale pijn, myalgie, nekpijn, osteopenie, pijn in de extremiteiten, tendinitis, rhabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	nierfalen, nefritis, nefrolithiase, nycturie, niercyste, nierfunctiestoornis, tubulo- interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	erectiestoornis, gynaecomastie, menopauzale verschijnselen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen Raltegravir (alleen of in combinatie met andere ART)
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, perifeer 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

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 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 niet 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

De ISENTRESS 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 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 zoals vermeld in aanhangsel V](#).

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 gastheercelgenoom. Hiv-genomen die niet

integreëren 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 % (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, 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 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 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, Protocol 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/mm³					
Alle patiënten [‡]		109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Kenmerken bij baseline [‡]					

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)
Hiv-RNA	> 100.000 kopieën/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
CD4-celaantal	≤ 100.000 kopieën/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
	≤ 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 (Protocolen 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 (+) tenofoviridisoproxilfumarate, 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)

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)
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 toegevend met emtricitabine (+) tenofovirdisoproxilfumaraat.

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 disoproxilfumaraat versus raltegravir 400 mg tweemaal daags, in een combinatie met emtricitabine (+) tenofovir disoproxilfumaraat, 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)	Raltegravir 400 mg tweemaal daags	Raltegravir 600 mg (1200 mg eenmaal daags)	Raltegravir 400 mg tweemaal daags
		(N = 531)	(N = 266)	(N = 531)	(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)

ONCEMRK Studie Parameter	48 Weken		96 Weken	
	Raltegravir 600 mg (1200 mg eenmaal daags)	Raltegravir 400 mg tweemaal daags	Raltegravir 600 mg (1200 mg eenmaal daags)	Raltegravir 400 mg tweemaal daags
	(N = 531)	(N = 266)	(N = 531)	(N = 266)
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 (+) tenofoviridisoproxilfumaraat.

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 AUC₀₋₂₄ 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 $AUC_{0-laatste}$, 52 % verlaging van de C_{max} en 16 % verlaging van $C_{24\text{ uur}}$. Toediening met een vetrijke maaltijd resulteerde in een 1,9 % verhoging van $AUC_{0-laatste}$, 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-geïnfekteerde 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

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

Tabel 5: 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 _{0-12u} (µM•uur)	Geometrisch gemiddelde (%CV†) C _{12u} (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 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 van de SmPC van de 400 mg tablet). 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 (zie rubrieken 4.2 en 4.4 van de SmPC van de 400 mg tablet). 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 AUC_{0-24u}. 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
- Hypromellose 2910
- Magnesiumstearaat
- Natriumcroscarmellose

Filmlaag

- Lactosemonohydraat
- Hypromellose 2910
- Titaandioxide
- Triacetine
- Geel ijzeroxide
- Zwart ijzeroxide

De tablet kan sporen van carnaubawas bevatten.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Houdt de fles zorgvuldig gesloten, met het droogmiddel, ter bescherming 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/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ISENTRESS 25 mg kauwtabletten
ISENTRESS 100 mg kauwtabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke kauwtablet 25 mg bevat 25 mg raltegravir (als kalium).
Elke kauwtablet 100 mg bevat 100 mg raltegravir (als kalium).

Hulpstof(fen) met bekend effect 25 mg

Elke kauwtablet bevat maximaal: 0,54 mg fructose, 0,47 mg aspartaam (E 951), 3,5 mg sucrose en 1,5 mg sorbitol (E 420).

Hulpstof(fen) met bekend effect 100 mg

Elke kauwtablet bevat maximaal: 1,07 mg fructose, 0,93 mg aspartaam (E 951), 7 mg sucrose en 2,9 mg sorbitol (E 420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtablet.

Kauwtablet 25 mg

Bleekgeel, ronde kauwtablet met het MSD-logo aan de ene kant en '473' aan de andere kant.

Kauwtablet 100 mg

Lichtoranje gekleurde, ovale kauwtablet met aan beide kanten een breukstreep, aan één kant gecodeerd met het MSD-logo en '477' en aan de andere kant geen codering.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses van 50 mg.

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).

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 mg 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.

Pediatrische patiënten

Kinderen met een gewicht van ten minste 11 kg: op het gewicht gebaseerde dosis van de kauwtablet tot een maximumdosis van 300 mg, tweemaal per dag, zoals gespecificeerd in tabellen 1 en 2. De kauwtabletten zijn beschikbaar in de sterktes 25 mg en in 100 mg met breukstreep. Zie rubriek 5.2 voor de beperkte gegevens waarop deze dosisaanbevelingen gebaseerd zijn.

Tabel 1

Aanbevolen dosis* voor ISENTRESS kauwtabletten bij kinderen met een gewicht van ten minste 25 kg

Lichaamsgewicht (kg)	Dosis	Aantal kauwtabletten
25 tot minder dan 28	150 mg tweemaal daags	1,5 x 100 mg [†] tweemaal daags
28 tot minder dan 40	200 mg tweemaal daags	2 x 100 mg tweemaal daags
Ten minste 40	300 mg tweemaal daags	3 x 100 mg tweemaal daags
*De op het gewicht gebaseerde dosis voor de kauwtablet is gebaseerd op ongeveer 6 mg/kg/dosis tweemaal daags (zie rubriek 5.2).		
[†] De 100 mg kauwtablet kan worden verdeeld in gelijke doses van 50 mg. Het breken van de tabletten moet echter zoveel mogelijk worden vermeden.		

Indien ten minste 4 weken oud met een gewicht van ten minste 3 kg tot minder dan 25 kg: op het gewicht gebaseerde dosering, zoals gespecificeerd in tabel 2.

Voor patiënten die tussen de 11 en 20 kg wegen, kunnen zowel de kauwtablet als de orale suspensie worden gebruikt, zoals gespecificeerd in tabel 2. Patiënten kunnen de orale suspensie blijven gebruiken zolang hun gewicht lager is dan 20 kg. Raadpleeg tabel 2 voor de geschikte dosering (zie rubriek 5.1).

Tabel 2

Aanbevolen dosis* voor ISENTRESS granulaat voor orale suspensie en kauwtabletten bij kinderen van ten minste 4 weken en een gewicht van 3 tot 25 kg

Lichaamsgewicht (kg)	Volume (dosis) van toe te dienen suspensie	Aantal kauwtabletten
3 tot minder dan 4	2,5 ml (25 mg) tweemaal daags	
4 tot minder dan 6	3 ml (30 mg) tweemaal daags	
6 tot minder dan 8	4 ml (40 mg) tweemaal daags	
8 tot minder dan 11	6 ml (60 mg) tweemaal daags	
11 tot minder dan 14 [†]	8 ml (80 mg) tweemaal daags	3 x 25 mg tweemaal daags
14 tot minder dan 20 [†]	10 ml (100 mg) tweemaal daags	1 x 100 mg tweemaal daags
20 tot minder dan 25		1,5 x 100 mg [‡] tweemaal daags
*De op het gewicht gebaseerde aanbevolen dosis voor de kauwtablet en orale suspensie in 10 ml water is gebaseerd op ongeveer 6 mg/kg/dosis tweemaal daags (zie rubriek 5.2).		
[†] Voor een gewicht tussen de 11 en 20 kg kunnen beide toedieningsvormen worden gebruikt.		
Opmerking: de kauwtabletten zijn verkrijgbaar als 25 en 100 mg tabletten.		
[‡] De 100 mg kauwtablet kan worden verdeeld in gelijke doses van 50 mg.		
Het breken van de tabletten moet echter zoveel mogelijk worden vermeden.		

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij premature pasgeborenen. Het gebruik van Isentress bij premature pasgeborenen wordt niet aanbevolen.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd de vervolgafspraken na te komen omdat de dosering van ISENTRESS aan de hand van de groei van het kind moet worden aangepast.

Andere beschikbare toedieningsvormen en sterktes:

ISENTRESS is ook beschikbaar als 400 mg tablet en als granulaat voor orale suspensie. Raadpleeg de volledige productinformaties (SmPC's) van de 400 mg tablet en 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.

ISENTRESS is ook beschikbaar voor volwassenen en pediatrische 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. 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 kauwtabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

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 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, moeten 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).

Kauwtablet 25 mg

Fructose

Dit middel bevat maximaal 0,54 mg fructose per tablet.
Fructose kan de tanden beschadigen.

Sorbitol

Dit middel bevat maximaal 1,5 mg sorbitol (E 420) per tablet.
Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

Aspartaam

Dit middel bevat aspartaam (E 951), een bron van fenylalanine. Elke 25 mg kauwtablet bevat maximaal 0,47 mg aspartaam, overeenkomend met maximaal 0,05 mg fenylalanine. Het kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylketonurie.

Natrium

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

Sucrose

Dit middel bevat maximaal 3,5 mg sucrose in elke 25 mg kauwtablet.
Kan schadelijk zijn voor de tanden.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Kauwtablet 100 mg

Fructose

Dit middel bevat maximaal 1,07 mg fructose per tablet.
Fructose kan de tanden beschadigen.

Sorbitol

Dit middel bevat maximaal 2,9 mg sorbitol (E 420) per tablet.
Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

Aspartaam

Dit middel bevat aspartaam (E 951), een bron van fenylalanine. Elke 100 mg kauwtablet bevat maximaal 0,93 mg aspartaam, overeenkomend met maximaal 0,10 mg fenylalanine. Het kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylketonurie.

Natrium

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

Sucrose

Dit middel bevat maximaal 7 mg sucrose in elke 100 mg kauwtablet.
Kan schadelijk zijn voor de tanden.
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Uit *in-vitro*-onderzoek blijkt dat raltegravir geen substraat is van cytochroom P450 (CYP)-enzymen, 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, glucocorticoïden, 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 (bijv. 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 3). 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 3). De veiligheidsprofielen in de subgroep patiënten in fase III-studies die protonpompremmers of H₂-antagonisten gebruikten, waren vergelijkbaar met die van de patiënten die deze antacida niet gebruikten. Daarom is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdig gebruik met protonpompremmers of H₂-antagonisten.

Alle interactieonderzoeken zijn uitgevoerd bij volwassenen.

Tabel 3
Gegevens over farmacokinetische interacties bij volwassenen

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (mechanisme, indien bekend)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening
ANTIRETROVIRAAL MIDDEL		
<i>Proteaseremmers (PI)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C _{12u} ↑ 77 % raltegravir C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1-remming)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C _{12u} ↓ 55 % raltegravir C _{max} ↓ 18 % (UGT1A1-inductie)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
<i>Niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTI's)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg eenmaal daags)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C _{12u} ↓ 21 % raltegravir C _{max} ↓ 36 % (UGT1A1-inductie)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
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 % etravirine C _{max} ↑ 4%	Voor raltegravir of etravirine is geen dosisaanpassing vereist.
<i>Nucleoside/tide reverse-transcriptaseremmers</i>		
tenofovirdisoproxilfumaraat (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 of tenofovirdisoproxilfumaraat is geen dosisaanpassing vereist.
<i>CCR5-remmers</i>		
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 of maraviroc is geen dosisaanpassing vereist.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (mechanisme, indien bekend)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening
Anti-HCV-middelen		
<i>NS3/4A-proteaseremmers (PI)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg eenmaal daags)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C _{12u} ↓ 25 % raltegravir C _{max} ↑ 11 % (interactiemechanisme niet bekend)	Voor raltegravir of boceprevir is geen dosisaanpassing vereist.
ANTIMICROBIËLE MIDDELEN		
<i>Antimycobacterieel</i>		
rifampicine (raltegravir 400 mg eenmaal daags)	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 worden overwogen (zie rubriek 4.4).
SEDATIVA		
midazolam (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C _{max} ↑ 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.
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. Gelijktijdige toediening van raltegravir met aluminium- en/of magnesiumbevattende antacida wordt niet aanbevolen.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (mechanisme, indien bekend)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening
calciumcarbonaatantacida (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C _{12u} ↓ 32 % raltegravir C _{max} ↓ 52 % (chelatie van metaalkationen)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
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.
H₂-RECEPTORANTAGONISTEN EN PROTONPOMPREMMERS		
omeprazol (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C _{12u} ↑ 24 % raltegravir C _{max} ↑ 51 % (verhoogde oplosbaarheid)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
famotidine (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C _{12u} ↑ 6 % raltegravir C _{max} ↑ 60 % (verhoogde oplosbaarheid)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
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 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 of methadon is geen dosisaanpassing vereist.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van raltegravir kauwtabletten 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 kauwtabletten mogen alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het verwachte voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus. Zie rubriek 4.2 voor aanbevolen doseringen.

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 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 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 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
Neoplasma, 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 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)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen Raltegravir (alleen of in combinatie met andere ART)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	duizeligheid, hoofdpijn, psychomotorische hyperactiviteit
	Soms	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	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 acneiforme, droge huid, erytheem, ingevalen 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)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen Raltegravir (alleen of in combinatie met andere ART)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	artralgie, artritis, rugpijn, pijn in de flank, musculoskeletale pijn, myalgie, nekpijn, osteopenie, pijn in de extremiteiten, tendinitis, rhabdomyolyse
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, perifeer 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).

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 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, 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 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 niet 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 de 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 zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

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 wordt toegediend 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 % (IC_{95}) van de hiv-1-replicatie (ten opzichte van 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 virale replicatie 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 geeft 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 onderzoeken (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 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 placebogroepen 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 4.

Tabel 4
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)

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)
Sensitiviteitsscore (GSS) [§]	> 200 cellen/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
	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/mm³					
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

De SWITCHMRK 1 & 2-studies (Protocolen 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). In 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 5.

Tabel 5
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					

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)
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 toedienend met emtricitabine (+) tenofoviridisoproxilfumaraat.

Pediatrische 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-geïnfecteerde 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 successief jongere kinderen. De patiënten kregen de 400 mg tablet (6 tot 18 jaar) of de kauwtablet (2 tot onder 12 jaar) toedienend. Raltegravir werd toedienend 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 toedienend (zie rubriek 4.2).

Tabel 6

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	
Demografische gegevens		
Leeftijd (jaar), mediaan [spreiding]	13 [2 – 18]	
Mannelijk geslacht	49 %	
Ras		
Blank	34 %	
Zwart	59 %	
Kenmerken bij baseline		
Plasma hiv-1-RNA (log10 kopieën/ml), gemiddelde [spreiding]	4,3 [2,7 - 6]	
CD4-celaantal (cellen/mm ³), mediaan [spreiding]	481 [0 – 2361]	
CD4-percentage, mediaan [spreiding]	23,3 % [0 – 44]	
Hiv-1-RNA > 100.000 kopieën/ml	8 %	
CDC hiv-categorie B of C	59 %	
Eerder gebruikte ART per klasse		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
Respons	week 24	week 48
Bereikte ≥ 1 log ₁₀ hiv-RNA-daling t.o.v. baseline of < 400 kopieën/ml	72 %	79 %
Bereikte hiv-RNA < 50 kopieën/ml	54 %	57 %
Gemiddelde toename CD4-celaantal (%) t.o.v. baseline	119 cellen/mm ³ (3,8 %)	156 cellen/mm ³ (4,6 %)

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 ingesloten 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 7

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

Parameter	N=26	
Demografische gegevens		
Leeftijd (weken), mediaan [spreiding]	28 [4 - 100]	
Mannelijk geslacht	65 %	
Ras		
Blank	8 %	
Zwart	85 %	
Kenmerken bij baseline		
Plasma hiv-1 RNA (log ₁₀ kopieën/ml), gemiddelde [spreiding]	5,7 [3,1 - 7]	
CD4-celaantal (cellen/mm ³), 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 %	
Gebruik van ART per klasse		
NNRTI	73 %	
NRTI	46 %	
PI	19 %	
Respons	week 24	week 48
Bereikte ≥ 1 log ₁₀ hiv-RNA-daling van < 400 kopieën/ml	91 %	85 %
Bereikte hiv-RNA < 50 kopieën/ml	43 %	53 %
Gemiddelde toename in CD4-celaantallen (%) t.o.v. baseline	500 cellen/mm ³ (7,5 %)	492 cellen/mm ³ (7,8 %)
Virologisch falen	week 24	week 48
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 μM .

Raltegravir passeerde gemakkelijk de placenta bij ratten, maar drong nauwelijks door in de hersenen.

In twee onderzoeken bij hiv-1-geïnfekteerde 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, gevonden 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

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

Tabel 8

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 _{0-12u} (μM•uur)	Geometrisch gemiddelde (%CV [†]) C _{12u} (nM)
≥ 25 kg	Filmomhulde tablet	400 mg tweemaal daags	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Kauwtablet	Dosering op basis van gewicht, zie Tabel 1	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 tot minder dan 25 kg	Kauwtablet	Dosering op basis van gewicht, zie Tabel 2	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 tot minder dan 20 kg	Orale suspensie	Dosering op basis van gewicht, zie doseringstabel 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 belangrijke 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 neoplasma's 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 genotoxiciteitsonderzoeken 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 aan 400 mg tweemaal daags op basis van de AUC_{0-24u}. Er werden geen effecten op de ontwikkeling waargenomen bij 3,4 keer de menselijke blootstelling aan 400 mg tweemaal daags op basis van de AUC_{0-24u}. Soortgelijke bevindingen waren er niet bij konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kauwtablet 25 mg

- Hydroxypropylcellulose
- Sucralose
- Natriumsaccharine
- Natriumcitraatdihydraat
- Mannitol (E 421)
- Monoammoniumglycyrrhizinaat
- Sorbitol (E 420)
- Fructose
- Banaansmaak
- Sinaasappelsmaak
- Maskerende smaakstof
- Aspartaam (E 951)
- Sucrose
- Crospovidon, type A
- Natriumstearylformaat
- Magnesiumstearaat
- Hypromellose 2910/6cP
- Macrogol/PEG 400
- Ethylcellulose 20 cP
- Ammoniumhydroxide
- Middelketentriglyceriden
- Oleïnezuur

- Geel ijzeroxide

Kauwtablet 100 mg

- Hydroxypropylcellulose
- Sucralose
- Natriumsaccharine
- Natriumcitraatdihydraat
- Mannitol (E 421)
- Monoammoniumglycyrrhizinaat
- Sorbitol (E 420)
- Fructose
- Banaansmaak
- Sinaasappelsmaak
- Maskerende smaakstof
- Aspartaam (E 951)
- Sucrose
- Crospovidon, type A
- Natriumstearylumaraat
- Magnesiumstearaat
- Hypromellose 2910/6cP
- Macrogol/PEG 400
- Ethylcellulose 20 cP
- Ammoniumhydroxide
- Middelketentriglyceriden
- Oleïnezuur
- Rood ijzeroxide
- Geel ijzeroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De fles, met het droogmiddel, zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met een moeilijk door kinderen te openen sluiting van polypropyleen, inductieverzegeling en silicagel als droogmiddel: 60 tabletten.

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

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ISENTRESS 100 mg granulaat voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk zakje bevat 100 mg raltegravir (als kalium). Na reconstitutie heeft de orale suspensie een concentratie van 10 mg per ml.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elk zakje bevat maximaal: 0,5 mg fructose, 1,5 mg sorbitol en 4,7 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat voor orale suspensie.

Wit tot gebroken wit korrelig poeder dat gele of beige tot lichtbruine deeltjes kan bevatten, in een zakje voor eenmalig gebruik.

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 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

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

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

Pasgeborenen, zuigelingen en peuters

De dosering is gebaseerd op een geboortegewicht zoals gespecificeerd in tabel 1 en 2. Patiënten kunnen het granulaat voor orale suspensie blijven gebruiken zolang hun gewicht lager is dan 20 kg. Voor patiënten die tussen de 11 en 20 kg wegen, kunnen zowel het granulaat voor orale suspensie als de kauwtablet worden gebruikt, zoals gespecificeerd in tabel 1 (zie rubriek 5.2). Raadpleeg de volledige productinformatie (SmPC) van de kauwtablet 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.

Tabel 1

Aanbevolen dosis* voor ISENTRESS granulaat voor orale suspensie en kauwtabletten bij kinderen van ten minste 4 weken en een gewicht van 3 tot 25 kg

Lichaamsgewicht (kg)	Volume (dosis) van toe te dienen suspensie	Aantal kauwtabletten
3 tot minder dan 4	2,5 ml (25 mg) tweemaal daags	
4 tot minder dan 6	3 ml (30 mg) tweemaal daags	
6 tot minder dan 8	4 ml (40 mg) tweemaal daags	
8 tot minder dan 11	6 ml (60 mg) tweemaal daags	
11 tot minder dan 14 [†]	8 ml (80 mg) tweemaal daags	3 x 25 mg tweemaal daags
14 tot minder dan 20 [†]	10 ml (100 mg) tweemaal daags	1 x 100 mg tweemaal daags
20 tot minder dan 25		1,5 x 100 mg [‡] tweemaal daags
*De op het gewicht gebaseerde aanbevolen dosis voor de kauwtablet en orale suspensie in 10 ml water is gebaseerd op ongeveer 6 mg/kg/dosis tweemaal daags (zie rubriek 5.2). [†]Voor een gewicht tussen de 11 en 20 kg kunnen beide toedieningsvormen worden gebruikt. Opmerking: de kauwtabletten zijn verkrijgbaar als 25 en 100 mg tabletten. [‡]De 100 mg kauwtablet kan worden verdeeld in gelijke doses van 50 mg. Het breken van de tabletten moet echter zoveel mogelijk worden vermeden.		

Tabel 2

Aanbevolen dosis Isentress voor orale suspensie in voldragen pasgeborenen (geboorte tot 4 weken [28 dagen])*

Opmerking: Als de moeder 2 tot 24 uur voor de bevalling Isentress heeft genomen, dan moet de eerste dosis tussen 24 en 48 uur na de geboorte aan het kind worden gegeven.

Lichaamsgewicht (kg)	Toe te dienen volume (dosis) suspensie
Vanaf geboorte tot 1 week – Eenmaal daagse dosering[†]	
2 tot minder dan 3	0,4 ml (4 mg) eenmaal daags
3 tot minder dan 4	0,5 ml (5 mg) eenmaal daags
4 tot minder dan 5	0,7 ml (7 mg) eenmaal daags
1 tot 4 weken – Tweemaal daagse dosering[‡]	
2 tot minder dan 3	0,8 ml (8 mg) tweemaal daags
3 tot minder dan 4	1 ml (10 mg) tweemaal daags
4 tot minder dan 5	1,5 ml (15 mg) tweemaal daags
* Er zijn geen gegevens beschikbaar voor premature pasgeborenen. Het gebruik van Isentress wordt niet aanbevolen in premature pasgeborenen [†] De aanbevolen dosering is gebaseerd op ongeveer 1,5 mg/kg/dosis. [‡] De aanbevolen dosering is gebaseerd op ongeveer 3 mg/kg/dosis.	

De maximale dosis orale suspensie is 100 mg tweemaal daags.

Elk zakje (sachet) voor eenmalig gebruik bevat 100 mg raltegravir. Na reconstitutie met 10 ml water levert dit een uiteindelijke concentratie op van 10 mg per ml (zie rubriek 6.6).

Patiënten moeten worden geïnstrueerd de afspraken na te komen omdat de dosering van ISENTRESS aan de hand van de groei van het kind moet worden aangepast.

Andere beschikbare toedieningsvormen en sterktes:

ISENTRESS is ook beschikbaar als 400 mg tablet voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen met een gewicht van ten minste 25 kg die een tablet kunnen doorslikken. Voor patiënten die ten minste 25 kg wegen maar geen tablet kunnen doorslikken, kan de kauwtablet worden overwogen.

Raadpleeg de volledige productinformaties (SmPC's) voor de 400 mg en de kauwtablet voor aanvullende doseringsinformatie.

ISENTRESS is ook beschikbaar voor volwassenen en pediatrische 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. 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 granulaat voor orale suspensie kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Voor details over het bereiden en toedienen van de suspensie, zie rubriek 6.6.

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 tenofoviridisoproxilfumaraat).

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 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, moeten 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).

Fructose

Dit middel bevat maximaal 0,5 mg fructose per zakje.
Fructose kan de tanden beschadigen.

Sucrose

Dit middel bevat maximaal 4,7 mg sucrose per zakje.
Sucrose kan de tanden beschadigen.
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Sorbitol

Dit middel bevat maximaal 1,5 mg sorbitol (E 420) per zakje.
Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per zakje, 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 is van cytochroom P450 (CYP)-enzymen, 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, tenofovirdisoproxilfumaraat, 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, glucocorticoïden, 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 (bijv. indinavir, saquinavir) kunnen de plasmaconcentraties van raltegravir ook verhogen, maar in mindere mate dan atazanavir. Daarnaast kan tenofovirdisoproxilfumaraat de plasmaconcentraties raltegravir verhogen, maar het mechanisme voor dit effect is niet bekend (zie tabel 3). In het klinisch onderzoek gebruikte een groot deel van de patiënten bij de geoptimaliseerde achtergrondtherapie (OBT) atazanavir en/of tenofovirdisoproxilfumaraat, beide middelen die een verhoging van de plasmaconcentratie raltegravir geven. Het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij patiënten die atazanavir en/of tenofovirdisoproxilfumaraat 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 3). De veiligheidsprofielen in de subgroep patiënten in fase III-studies die protonpompremmers of H₂-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 H₂-antagonisten.

Alle interactieonderzoeken werden uitgevoerd bij volwassenen.

Tabel 3
Gegevens over farmacokinetische interacties

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (mechanisme, indien bekend)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening
ANTIRETROVIRAAL MIDDEL		
<i>Proteaseremmers (PI)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C _{12u} ↑ 77 % raltegravir C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1-remming)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C _{12u} ↓ 55 % raltegravir C _{max} ↓ 18 % (UGT1A1-inductie)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
<i>Niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTI's)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg eenmaal daags)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C _{12u} ↓ 21 % raltegravir C _{max} ↓ 36 % (UGT1A1-inductie)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
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 % etravirine C _{max} ↑ 4 %	Voor raltegravir of etravirine is geen dosisaanpassing vereist.
<i>Nucleoside/tide reverse-transcriptaseremmers</i>		
tenofovirdisoproxilfumaraat (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 of tenofovirdisoproxilfumaraat is geen dosisaanpassing vereist.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (mechanisme, indien bekend)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening
<i>CCR5-remmers</i>		
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 of maraviroc is geen dosisaanpassing vereist.
Anti-HCV-middelen		
<i>NS3/4A-proteaseremmers (PI)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg eenmaal daags)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C _{12u} ↓ 25 % raltegravir C _{max} ↑ 11 % (interactiemechanisme niet bekend)	Voor raltegravir of boceprevir is geen dosisaanpassing vereist.
ANTIMICROBIËLE MIDDELEN		
<i>Antimycobacterieel</i>		
rifampicine (raltegravir 400 mg eenmaal daags)	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 worden overwogen (zie rubriek 4.4).
SEDATIVA		
midazolam (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C _{max} ↑ 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.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (mechanisme, indien bekend)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening
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. Gelijktijdige toediening van raltegravir met aluminium- en/of magnesiumbevattende antacida wordt niet aanbevolen.
calciumcarbonaatantacida (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C_{12u} ↓ 32 % raltegravir C_{max} ↓ 52 % (chelatie van metaalkationen)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
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.
H₂-RECEPTORANTAGONISTEN EN PROTONPOMPREMMERS		
omeprazol (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C_{12u} ↑ 24 % raltegravir C_{max} ↑ 51 % (verhoogde oplosbaarheid)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.
famotidine (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C_{12u} ↑ 6 % raltegravir C_{max} ↑ 60 % (verhoogde oplosbaarheid)	Voor raltegravir is geen dosisaanpassing vereist.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (mechanisme, indien bekend)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening
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 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 of methadon is geen dosisaanpassing vereist.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van raltegravir granulaat voor orale suspensie 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 granulaat voor orale suspensie mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het verwachte voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus. Zie rubriek 4.2 voor aanbevolen doseringen.

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 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 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 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

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen Raltegravir (alleen of in combinatie met andere ART)
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	immuunreconstitutiesyndroom, 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

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen Raltegravir (alleen of in combinatie met andere ART)
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, odynofagie, acute pancreatitis, maagzweer, rectale bloeding
Lever- en galaandoeningen	Soms	hepatitis, hepatische steatose, alcoholische hepatitis, leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak Soms	huiduitslag acne, alopecia, dermatitis acneiforme, 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 Soms	asthenie, vermoeidheid, pyrexie 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

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).

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 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, 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 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 niet 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 uitslag 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 zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

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 wordt toegediend 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 % (IC_{95}) van de hiv-1-replicatie (ten opzichte van een onbehandelde kweek geïnfecteerd met een virus) in menselijke T-lymfoïde celkweeken geïnfecteerd met de op de cellijn aangepaste variant van hiv-1, H9IIIB.

Bovendien remde raltegravir de virale replicatie 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 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 geven voor raltegravir, geven in het algemeen ook resistentie voor de integrase *strand transfer* remmer elvitegravir. Mutaties op aminozuur 143 geven een grotere resistentie voor raltegravir dan voor elvitegravir en de E92Q-mutatie geeft grotere resistentie voor elvitegravir dan voor raltegravir. Virussen met een mutatie op aminozuur 148, samen met een of meer andere raltegravir resistentiemutaties kunnen ook klinisch significant zijn voor dolutegravir.

Klinische ervaring

Het bewijs voor de werkzaamheid van raltegravir werd gebaseerd op analyses van de 96-weeksdata uit twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (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-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 placebogroepen 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 4.

Tabel 4
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/mm³					
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

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 5.

Tabel 5
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)
Parameter				
Percentage hiv-RNA < 50 kopieën/ml (95 %-BI)				

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)
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- celtaantal	≤ 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- celtaantal	≤ 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 tegediend met emtricitabine (+) tenofoviridisoproxilfumaat.

Pediatrische 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-geïnfecteerde 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 successieff 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 6

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	
Demografische gegevens		
Leeftijd (jaar), mediaan [spreiding]	13 [2 - 18]	
Mannelijk geslacht	49 %	
Ras		
Blank	34 %	
Zwart	59 %	
Kenmerken bij baseline		
Plasma hiv-1-RNA (log ₁₀ kopieën/ml), gemiddelde [spreiding]	4,3 [2,7 - 6]	
CD4-celaantal (cellen/mm ³), mediaan [spreiding]	481 [0 - 2361]	
CD4-percentage, mediaan [spreiding]	23,3% [0 - 44]	
Hiv-1 - RNA > 100.000 kopieën/ml	8 %	
CDC hiv-categorie B of C	59 %	
Eerder gebruikte ART per klasse		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
Respons	week 24	week 48
Bereikte ≥ 1 log ₁₀ hiv-RNA-daling t.o.v. baseline of < 400 kopieën/ml	72 %	79 %
Bereikte hiv-RNA < 50 kopieën/ml	54 %	57 %
Gemiddelde toename CD4-celaantal (%) t.o.v. baseline	119 cellen/mm ³ (3,8 %)	156 cellen/mm ³ (4,6 %)

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 ingesloten 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 7

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

Parameter	N = 26	
Demografische gegevens		
Leeftijd (weken), mediaan [spreiding]	28 [4 - 100]	
Mannelijk geslacht	65 %	
Ras		
Blank	8 %	
Zwart	85 %	
Kenmerken bij baseline		
Plasma hiv-1 RNA (log ₁₀ kopieën/ml), gemiddelde [spreiding]	5,7 [3,1 - 7]	
CD4-celaantal (cellen/mm ³), 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 %	
Eerder gebruik van ART volgens klasse		
NNRTI	73 %	
NRTI	46 %	
PI	19 %	
Respons	week 24	week 48
Bereikte daling ≥ 1 log ₁₀ 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 ³ (7,5 %)	492 cellen/mm ³ (7,8 %)
Virologisch falen	week 24	week 48
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 μM .

Raltegravir passeerde gemakkelijk de placenta bij ratten, maar drong nauwelijks door in de hersenen.

In twee onderzoeken bij hiv-1-geïnfekteerde 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, gevonden 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

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 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 is niet onderzocht.

Tabel 8 geeft de farmacokinetische parameters weer van de 400 mg tablet, de kauwtablet en het granulaat voor orale suspensie, op basis van lichaamsgewicht.

Tabel 8: Farmacokinetische parameters van raltegravir in IMPAACT P1066 na toediening van de in rubriek 4.2 genoemde doses

Lichaamsgewicht	Toedieningsvorm	Dosis	N*	Geometrisch gemiddelde (%CV [†]) AUC _{0-12u} (µM•uur)	Geometrisch gemiddelde (%CV [†]) C _{12u} (nM)
≥ 25 kg	Filmomhulde tablet	400 mg tweemaal daags	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Kauwtablet	Dosering op basis van gewicht, zie doseringstabellen voor de kauwtablet	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 tot minder dan 25 kg	Kauwtablet	Dosering op basis van gewicht, zie doseringstabellen voor de kauwtablet	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 tot minder dan 20 kg	Orale suspensie	Dosering op basis van gewicht, zie doseringstabel 1	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)
*Aantal patiënten met sterke farmacokinetische (PK) resultaten bij de definitieve aanbevolen dosis.					
†Geometrische variatiecoëfficiënt.					

Aan hiv-1 blootgestelde pasgeborenen

IMPAACT P1110 is een fase I studie naar de veiligheid en farmacokinetiek van raltegravir granulaat voor orale suspensie (GVS) met standaardzorg PMTCT bij voldragen, aan hiv-1 blootgestelde pasgeborenen. Cohort 1 (N=16, 10 blootgesteld en 6 niet blootgesteld aan raltegravir *in utero*) kreeg 2 enkelvoudige doses van raltegravir GVS toegediend (binnen 48 uur en 7 tot 10 dagen na de geboorte); Cohort 2 (N=26, allen niet blootgesteld aan raltegravir *in utero*) ontving gedurende 6 weken raltegravir GVS: 1,5 mg/kg eenmaal daags, in de eerste week startend binnen 48 uur na de geboorte; 3 mg/kg tweemaal daags van week 2 tot en met 4; en 6 mg/kg tweemaal daags in week 5 en 6.

Tabel 9 geeft de farmacokinetische kenmerken weer van pasgeborenen in cohort 2 bij geboorte en van 2 weken oud. Uitscheiding van raltegravir bij mensen *in vivo* verloopt voornamelijk via de UGT1A1-gemedieerde glucuronideringsroute. De katalytische activiteit van UGT1A1 is verwaarloosbaar bij geboorte en ontwikkelt zich na de geboorte. De aanbevolen dosis in pasgeborenen jonger dan 4 weken houdt rekening met de snelle stijging van UGT1A1 activiteit en geneesmiddelklaring van geboorte tot een leeftijd van 4 weken.

Tabel 9: IMPAACT P1110 farmacokinetische parameters van raltegravir voor orale suspensie na dosering van het granulaat gebaseerd op leeftijd en gewicht

Leeftijd (uren/dagen) op PK monsternamen	Dosis (Zie tabel 2)	N	Geometrisch gemiddelde (% CV [†]) AUC (mg•u/l)	Geometrisch gemiddelde (% CV [†]) C _{dal} (ng/ml)
Geboorte - 48 uur	1,5 mg/kg eenmaal daags	25	38,2 (38,4 %) [‡]	947,9 (64,2 %) [‡]
15 tot 18 dagen	3 mg/kg tweemaal daags	23	14,3 (43,3 %) [§]	558 (83,7 %) [§]
*Aantal patiënten met intensieve farmacokinetische (PK) resultaten bij uiteindelijke aanbevolen dosis.				
†Variatiecoëfficiënt.				
‡ AUC _{0→24u} (N= 24); C _{24u}				
§ AUC _{0→12u} ; C _{12u}				

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).

Verminde 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.

Verminde leverfunctie

Raltegravir wordt in de lever primair uitgescheiden door glucuronidering. Bij volwassenen was geen sprake van klinisch belangrijke 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 genotoxiciteitsonderzoeken 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 400 mg tweemaal daags op basis van de AUC_{0-24u}. Er werden geen effecten op de ontwikkeling waargenomen bij 3,4 keer de menselijke blootstelling bij 400 mg tweemaal daags op basis van de AUC_{0-24u}. Soortgelijke bevindingen waren er niet bij konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Hydroxypropylcellulose
- Sucralose
- Mannitol (E 421)
- Monoammoniumglycyrrhizinaat
- Sorbitol (E 420)
- Fructose
- Banaansmaak
- Sucrose
- Crospovidon, type A
- Magnesiumstearaat
- Hypromellose 2910/6cP
- Macrogol/PEG 400
- Ethylcellulose 20 cP
- Ammoniumhydroxide
- Middelketentriglyceriden
- Oleïnezuur
- Microkristallijne cellulose
- Natriumcarmellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar voor ongeopende zakjes.

Na reconstitutie: 30 minuten indien bewaard beneden 30 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zakjes van PET/aluminium/LLDPE.

Eén verpakking bevat 60 zakjes, twee doseerspuiten van 1 ml, twee doseerspuiten van 3 ml en twee doseerspuiten van 10 ml voor orale toediening en 2 mengbekertjes.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden verwijderd overeenkomstig lokale voorschriften.

Elk zakje voor eenmalig gebruik bevat 100 mg raltegravir te suspenderen in 10 ml water, wat een eindconcentratie van 10 mg per ml oplevert.

Na toediening van het vereiste volume kan de overblijvende suspensie in de mengbeker niet worden hergebruikt en moet het weggegooid worden.

Ouders en/of zorgverleners moeten geïnstrueerd worden het instructieboekje door te lezen voor het bereiden en toedienen van Isentress granulaat voor orale suspensie voor pediatrische patiënten.

De dosis moet binnen 30 minuten na het mengen oraal worden toegediend.

Volledige details over het bereiden en toedienen van de suspensie kunnen worden gevonden in het instructieboekje dat in het doosje zit.

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/1/07/436/005

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

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doosje voor 400 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ISENTRESS 400 mg filmomhulde tabletten
raltegravir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 400 mg raltegravir (als kalium).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten
Grootverpakking: 180 (3 flessen van 60) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Dit product mag niet worden uitgewisseld met andere sterktes of toedieningsvormen van Isentress zonder eerst met uw arts, apotheker of verpleegkundige te overleggen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/07/436/001
EU/1/07/436/002 180 filmomhulde tabletten (3 flessen van 60)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

isentress 400 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Fles voor ISENTRESS 400 mg – filmomhulde tabletten****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ISENTRESS 400 mg filmomhulde tabletten
raltegravir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 400 mg raltegravir (als kalium).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Dit product mag niet worden uitgewisseld met andere sterktes of toedieningsvormen van Isentress zonder eerst met uw arts, apotheker of verpleegkundige te overleggen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

MSD

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

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doosje voor 600 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ISENTRESS 600 mg filmomhulde tabletten
raltegravir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 600 mg raltegravir (als kalium).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten
Grootverpakking: 180 (3 flessen van 60) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik
Eenmaal daags twee tabletten

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Dit product mag niet worden uitgewisseld met andere sterktes of toedieningsvormen van Isentress zonder eerst met uw arts, apotheker of verpleegkundige te overleggen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/07/436/006
EU/1/07/436/007 180 filmomhulde tabletten (3 flessen van 60)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

isentress 600 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Fles voor 600 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ISENTRESS 600 mg filmomhulde tabletten
raltegravir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 600 mg raltegravir (als kalium).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik
Eenmaal daags twee tabletten.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Dit product mag niet worden uitgewisseld met andere sterktes of toedieningsvormen van Isentress zonder eerst met uw arts, apotheker of verpleegkundige te overleggen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD

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

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007 180 filmomhulde tabletten (3 flessen van 60)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doosje voor 100 mg kauwtabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ISENTRESS 100 mg kauwtabletten
raltegravir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 100 mg raltegravir (als kalium).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat fructose, sorbitol, sucrose en aspartaam. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 kauwtabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Dit product mag niet worden uitgewisseld met andere sterktes of toedieningsvormen van Isentress zonder eerst met uw arts, apotheker of verpleegkundige te overleggen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/07/436/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

isentress 100 mg kauwtabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ISENTRESS 100 mg – etikettering op flessen****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ISENTRESS 100 mg kauwtabletten
raltegravir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 100 mg raltegravir (als kalium).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat fructose, E 420, sucrose en E 951. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 kauwtabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Dit product mag niet worden uitgewisseld met andere sterktes of toedieningsvormen van Isentress zonder eerst met uw arts, apotheker of verpleegkundige te overleggen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD

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

EU/1/07/436/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doosje voor 25 mg kauwtabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ISENTRESS 25 mg kauwtabletten
raltegravir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 25 mg raltegravir (als kalium).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat fructose, sorbitol, sucrose en aspartaam. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 kauwtabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Dit product mag niet worden uitgewisseld met andere sterktes of toedieningsvormen van Isentress zonder eerst met uw arts, apotheker of verpleegkundige te overleggen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/07/436/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

isentress 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ISENTRESS 25 mg – etikettering op flessen****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ISENTRESS 25 mg kauwtabletten
raltegravir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 25 mg raltegravir (als kalium).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat fructose, E 420, sucrose en E 951. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 kauwtabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Dit product mag niet worden uitgewisseld met andere sterktes of toedieningsvormen van Isentress zonder eerst met uw arts, apotheker of verpleegkundige te overleggen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD

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

EU/1/07/436/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doosje voor ISENTRESS 100 mg granulaat voor orale suspensie****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ISENTRESS 100 mg granulaat voor orale suspensie
raltegravir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk zakje bevat 100 mg raltegravir (als kalium). Na reconstitutie heeft de orale suspensie een concentratie van 10 mg per ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat fructose, sorbitol en sucrose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 zakjes, twee doseerspuiten van 1 ml, twee doseerspuiten van 3 ml en twee doseerspuiten van 10 ml voor orale toediening en 2 mengbekertjes.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter en het boekje.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN MOET WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Dit product mag niet worden uitgewisseld met andere sterktes of toedieningsvormen van Isentress zonder eerst met uw arts, apotheker of verpleegkundige te overleggen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/436/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

isentress 100 mg granulaat voor orale suspensie

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Enkele dosis sachet voor ISENTRESS 100 mg granulaat voor orale suspensie – foliezakje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ISENTRESS 100 mg granulaat
raltegravir
Oraal gebruik

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Isentress 400 mg filmomhulde tabletten raltegravir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

Als u de ouder bent van een kind dat Isentress gebruikt, lees deze informatie dan zorgvuldig met uw kind door.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Isentress en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Isentress en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Isentress?

Isentress bevat de werkzame stof raltegravir. Isentress is een antiviraal geneesmiddel dat werkt tegen het humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Dit is het virus dat het verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids) veroorzaakt.

Hoe werkt Isentress?

Het virus maakt een enzym dat hiv-integrase wordt genoemd. Daardoor kan het virus zich vermenigvuldigen in de cellen in uw lichaam. Isentress verhindert de werking van dit enzym. Samen met andere geneesmiddelen kan Isentress de hoeveelheid hiv in uw bloed (dat wordt de 'virale belasting' genoemd) verminderen en het aantal CD4-cellen (soort witte bloedcellen die belangrijk zijn voor uw afweer en de bestrijding van infecties) verhogen. Met minder hiv in uw bloed kan uw afweer beter werken. Dat betekent dat uw lichaam de infectie beter kan bestrijden.

Wanneer moet Isentress worden gebruikt?

Isentress wordt gebruikt voor de behandeling van een hiv-infectie. Uw arts heeft Isentress voorgeschreven om uw hiv-infectie te helpen beheersen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt. Onthoud dat Isentress de hiv-infectie niet geneest. Dit houdt in dat u infecties of andere aandoeningen die gepaard gaan met hiv nog steeds kunt krijgen. Als u dit geneesmiddel gebruikt, moet u uw arts regelmatig blijven bezoeken.

Mentale gezondheidsproblemen

Vertel het uw arts als u eerder last heeft gehad van depressie of een psychische ziekte. Depressie, waaronder gedachten aan zelfmoord en suïcidaal gedrag, is gemeld bij sommige patiënten die dit geneesmiddel gebruiken, vooral bij patiënten die ooit eerder een depressie of psychische ziekte hebben gehad.

Botproblemen

Sommige patiënten die antiretrovirale combinatietherapie gebruiken, kunnen een botziekte krijgen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel doordat het bot geen bloed meer krijgt). De duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroïden of alcohol, ernstige onderdrukking van de afweer van het lichaam, hogere Body Mass Index (maat voor de relatie tussen lengte en gewicht) kunnen enkele van de vele risicofactoren voor het krijgen van deze ziekte zijn. Verschijnselen van osteonecrose zijn stijve of pijnlijke gewrichten (met name de heup, knie en schouder) en moeilijk bewegen. Als u een van deze verschijnselen opmerkt, moet u dat aan uw arts vertellen.

Leverproblemen

Als u eerder problemen met uw lever heeft gehad, waaronder hepatitis B of C, moet u dat uw arts, apotheker of verpleegkundige vertellen. Uw arts kan beoordelen hoe ernstig uw leveraandoening is voordat hij/zij besluit of u dit geneesmiddel kunt gebruiken.

Infecties

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige wanneer u verschijnselen van een infectie krijgt, zoals koorts en/of wanneer u zich niet lekker voelt. Bij sommige patiënten met gevorderde hiv-infectie die eerder een opportunistische infectie (infectie die optreedt als iemand ziek is of zwakker dan normaal) hebben gehad, kunnen kort nadat begonnen is met de behandeling tegen hiv klachten en verschijnselen van een ontsteking door eerdere infecties opkomen. Aangenomen wordt dat deze verschijnselen het gevolg zijn van een betere afweer van het lichaam, waardoor het lichaam in staat is om infecties te bestrijden die zonder duidelijke verschijnselen aanwezig kunnen zijn geweest.

Naast opportunistische infecties kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u verschijnselen van een infectie krijgt of andere verschijnselen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

Spierproblemen

Als u bij gebruik van dit geneesmiddel onverklaarbare pijn, gevoeligheid of zwakte in de spieren krijgt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Huidproblemen

Als u huiduitslag krijgt, moet u direct uw arts raadplegen. Bij sommige patiënten die dit geneesmiddel gebruiken, zijn ernstige en levensbedreigende huidreacties en allergische reacties gemeld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Isentress nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft

Isentress kan de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden.

Als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, onlangs gebruikt heeft of gaat gebruiken, moet u dat uw arts, apotheker of verpleegkundige vertellen:

- antacida (middelen die het maagzuur gedeeltelijk neutraliseren of de maagzuurproductie remmen en op die manier verlichting geven bij een verstoorde spijsvertering en brandend

- maagzuur). Het wordt niet aanbevolen om Isentress met bepaalde antacida (die aluminium en/of magnesium bevatten) te gebruiken. Raadpleeg uw arts over andere antacida die u kunt nemen.
- medicijnen met ijzer (om een tekort aan ijzer of bloedarmoede te behandelen en te voorkomen). Deze medicijnen kunnen de werking van Isentress verminderen. Gebruik het medicijn met ijzer daarom minstens twee uur voor of na het gebruik van Isentress.
 - rifampicine (een geneesmiddel voor de behandeling van bepaalde infecties zoals tuberculose), omdat het de hoeveelheid Isentress in uw bloed kan verlagen. Uw arts kan overwegen om uw dosis Isentress te verhogen als u rifampicine gebruikt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Zie rubriek 3.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- Heeft u hiv? Geef dan geen borstvoeding. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.
- Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.

Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft, voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Gebruik geen machines, rijd of fiets niet als u zich duizelig voelt na het innemen van dit geneesmiddel.

Isentress bevat lactose

Dit middel bevat lactose. Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Isentress bevat natrium

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

3. Hoe neemt u dit middel in?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Isentress moet worden gebruikt in combinatie met andere hiv-geneesmiddelen.

Hoeveel moet u innemen?

Volwassenen

De aanbevolen dosis Isentress is tweemaal daags 1 tablet (400 mg) via de mond (oraal).

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De aanbevolen dosis Isentress is 400 mg via de mond tweemaal daags voor jongeren en voor kinderen met een gewicht van ten minste 25 kg.

Kauw niet op de tabletten, maak ze niet fijn en deel ze niet doormidden omdat dit de hoeveelheid geneesmiddel in uw lichaam kan veranderen. U kunt dit geneesmiddel met of zonder voedsel of drank innemen.

Isentress is ook beschikbaar als een 600 mg tablet, een kauwtablet en als granulaat voor orale suspensie. Wissel niet tussen de 400 mg tabletten, de 600 mg tabletten, kauwtabletten of het granulaat voor orale suspensie zonder eerst met uw arts, apotheker of verpleegkundige te overleggen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem niet meer tabletten dan de hoeveelheid die uw arts u heeft aanbevolen. Neem contact op met uw arts als u te veel tabletten heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Wanneer u vergeet een dosis in te nemen, neem deze dan in zodra u eraan denkt.
- Als het echter al tijd is voor uw volgende dosis, sla dan de gemiste dosis over en ga verder met uw normale schema.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Het is belangrijk dat u Isentress precies zo inneemt als uw arts het u heeft verteld. Verander de dosering niet of stop niet met dit geneesmiddel zonder eerst met uw arts, apotheker of verpleegkundige te overleggen. Stop niet met het gebruik ervan, want:

- Het is heel belangrijk om al uw hiv-geneesmiddelen in te nemen zoals is voorgeschreven en op de juiste momenten van de dag. Hierdoor kunnen uw geneesmiddelen beter werken. Het verlaagt ook de kans dat uw geneesmiddelen niet langer hiv kunnen bestrijden (dit wordt ook 'geneesmiddelenresistentie' genoemd).
- Wanneer uw voorraad Isentress bijna op is, haal dan een nieuwe voorraad Isentress bij uw arts of apotheek. Dit omdat het heel belangrijk is dat u nooit zonder geneesmiddelen zit, zelfs niet voor korte tijd. Bij een korte onderbreking in het gebruik van het geneesmiddel kan de hoeveelheid virus in uw bloed toenemen. Dat kan ertoe leiden dat het hiv-virus resistent voor Isentress en moeilijker te behandelen wordt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen – deze doen zich soms voor (kunnen bij minder dan 1 op de 100 patiënten voorkomen)

Raadpleeg onmiddellijk een arts als zich een van de volgende situaties bij u voordoet:

- herpesinfectie, waaronder gordelroos
- bloedarmoede, waaronder bloedarmoede door te weinig ijzer
- klachten en verschijnselen van infectie of ontsteking
- psychische stoornis
- zelfmoordneiging, zelfmoordpoging
- maagontsteking
- ontsteking van de lever
- leverfalen
- allergische huiduitslag
- bepaalde soorten nierproblemen
- inname van meer geneesmiddel dan aanbevolen.

Raadpleeg onmiddellijk een arts als u een van bovenstaande bijwerkingen opmerkt.

Vaak: (kunnen bij minder dan 1 op de 10 patiënten voorkomen)

- verminderde eetlust
- moeilijk slapen; abnormaal dromen; nachtmerrie; abnormaal gedrag; gevoelens van diep verdriet en onwaardigheid
- duizelig gevoel; hoofdpijn

- draaierigheid
- opgeblazen gevoel; buikpijn; diarree; buitensporige gasvorming in de maag of de darmen; misselijkheid; braken; slechte spijsvertering; boeren
- bepaalde soorten huiduitslag (vaker gemeld in combinatie met gebruik van darunavir)
- vermoeidheid, ongebruikelijke moeheid of zwakte; koorts
- verhoogde uitslagen van leverbloedonderzoeken; abnormale witte bloedcellen; meer vet in het bloed; hogere concentraties van enzymen uit de speekselklieren of de alveesklier

Soms: (kunnen bij minder dan 1 op de 100 patiënten voorkomen)

- infectie van de haarwortels; griep; huidinfectie door een virus; braken of diarree meestal door een virus; bovensteluchtweginfectie; abces in de lymfeklier
- wrat
- pijn in de lymfeklieren; weinig witte bloedcellen die infecties bestrijden; gezwollen klieren in de nek, onder de armen en in de lies
- allergische reactie
- verhoogde eetlust; diabetes; meer cholesterol en vetten in het bloed; hoge bloedsuiker; aanhoudende erge dorst; ernstig gewichtsverlies; hoge concentraties vet (zoals cholesterol en triglyceriden) in het bloed; veranderingen in het lichaamsvet
- zich angstig voelen; gevoel van verwardheid; neerslachtigheid; stemmingswisselingen; paniekaanval
- geheugenverlies; pijn in de hand door zenuwbeknelling; aandachtsstoornis; duizeligheid bij snelle houdingsverandering; veranderde smaak; meer slaperigheid; lusteloosheid; vergeetachtigheid; migraine; verminderd gevoel, gevoelloosheid of zwakte in de armen en/of benen; tintelingen; slaperigheid; spanningshoofdpijn; beven; slecht kunnen slapen
- problemen met zien
- zoemen, sissen, fluiten, suizen of ander aanhoudend geluid in de oren
- hartkloppingen; langzame hartslag; snelle of onregelmatige hartslag
- opvliegers; hoge bloeddruk
- ruwe, rasperige of geforceerde stem; bloedneus; neusverstopping
- pijn in de bovenbuik; pijn in het rectum; verstopping; droge mond; zuurbranden; pijn bij het slikken; ontsteking van de alveesklier; zweer of pijnlijke plek in de maag of het bovenste deel van de darm; bloeding rond de anus; maagstoornis; ontsteking van het tandvlees; gezwollen, rode, pijnlijke tong
- ophoping van vet in de lever
- acne; ongebruikelijke uitval of dunner worden van het haar; roodheid van de huid; ongebruikelijke verdeling van vet over het lichaam, daarbij kan er vet van de armen, benen en het gezicht verdwijnen en er vet rond de buik bijkomen; buitensporig zweten; nachtelijk zweten; verdikking van de huid en jeuk door veel krabben; huidbeschadiging; droge huid
- pijn in gewrichten; pijnlijke gewrichtsaandoening; rugpijn; pijn in de botten/spieren; gevoeligheid of zwakte van spieren; nekpijn; pijn in armen of benen; peesontsteking; minder mineralen in het bot
- nierstenen; 's nachts plassen; cyste in de nieren
- erectiestoornis; borstvergroting bij mannen; menopauzale verschijnselen
- pijn op de borst; rillingen; zwelling van het gezicht; zich schrikachtig voelen; zich algeheel niet goed voelen; massa in de nek; zwelling van handen, enkels of voeten; pijn
- minder witte bloedcellen; minder bloedplaatjes (soort cel waardoor het bloed kan stollen); bloedonderzoek waaruit blijkt dat de nieren minder goed werken; hoge bloedsuiker; meer spierenzymen in het bloed; suiker in de urine; rode bloedcellen in de urine; gewichtstoename; grotere tailleomvang; minder eiwit (albumine) in het bloed; het duurt langer voordat het bloed stolt

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

- hyperactiviteit

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Houd de fles goed gesloten met het droogmiddel erin. Zo beschermt u dit medicijn tegen vocht. Slik het droogmiddel niet door.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is raltegravir. Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg raltegravir (als kalium).
- De andere stoffen in dit middel zijn: lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, watervrij tweebasisch calciumfosfaat, hypromellose 2208, poloxameer 407, natriumstearylumaraat en magnesiumstearaat. Daarnaast bevat de filmlaag de volgende niet-werkzame stoffen: polyvinylalcohol, titaandioxide, polyethyleenglycol 3350, talk, rood ijzeroxide en zwart ijzeroxide.

Hoe ziet Isentress eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De 400 mg filmomhulde tablet is ovaal van vorm, roze, met de ingeslagen code '227' aan één kant. Er zijn twee verpakkingsgrootten beschikbaar: verpakkingen met 1 fles met 60 tabletten en grootverpakkingen met 3 flessen met elk 60 tabletten. De fles bevat een droogmiddel.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Тел.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Тел: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Тел: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Тél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Тел: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Тел: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Тél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Тел.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Тлф: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Тел: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Latvija

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Isentress 600 mg filmomhulde tabletten raltegravir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

Als u de ouder bent van een kind dat Isentress gebruikt, lees deze informatie dan zorgvuldig met uw kind door.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Isentress en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Isentress en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Isentress?

Isentress bevat de werkzame stof raltegravir. Isentress is een antiviraal geneesmiddel dat werkt tegen het humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Dit is het virus dat het verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids) veroorzaakt.

Hoe werkt Isentress?

Het virus maakt een enzym dat hiv-integrase wordt genoemd. Daardoor kan het virus zich vermenigvuldigen in de cellen in uw lichaam. Isentress verhindert de werking van dit enzym. Samen met andere geneesmiddelen kan Isentress de hoeveelheid hiv in uw bloed (dat wordt de 'virale belasting' genoemd) verminderen en het aantal CD4-cellen (soort witte bloedcellen die belangrijk zijn voor uw afweer en de bestrijding van infecties) verhogen. Met minder hiv in uw bloed kan uw afweer beter werken. Dat betekent dat uw lichaam de infectie beter kan bestrijden.

Wanneer moet Isentress worden gebruikt?

Isentress 600 mg filmomhulde tabletten wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en kinderen die ten minste 40 kg wegen en die zijn geïnfecteerd met hiv. Uw arts heeft Isentress voorgeschreven om uw hiv-infectie te helpen beheersen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Onthoud dat Isentress de hiv-infectie niet geneest. Dit houdt in dat u infecties of andere aandoeningen die gepaard gaan met hiv nog steeds kunt krijgen. Als u dit geneesmiddel gebruikt, moet u uw arts regelmatig blijven bezoeken.

Mentale gezondheidsproblemen

Vertel het uw arts als u eerder last heeft gehad van depressie of een psychische ziekte. Depressie, waaronder gedachten aan zelfmoord en suïcidaal gedrag, is gemeld bij sommige patiënten die dit geneesmiddel gebruiken, vooral bij patiënten die ooit eerder een depressie of psychische ziekte hebben gehad.

Botproblemen

Sommige patiënten die antiretrovirale combinatietherapie gebruiken, kunnen een botziekte krijgen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel doordat het bot geen bloed meer krijgt). De duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroïden of alcohol, ernstige onderdrukking van de afweer van het lichaam, hogere Body Mass Index (maat voor de relatie tussen lengte en gewicht) kunnen enkele van de vele risicofactoren voor het krijgen van deze ziekte zijn. Verschijnselen van osteonecrose zijn stijve of pijnlijke gewrichten (met name de heup, knie en schouder) en moeilijk bewegen. Als u een van deze verschijnselen opmerkt, moet u dat aan uw arts vertellen.

Leverproblemen

Als u eerder problemen met uw lever heeft gehad, waaronder hepatitis B of C, moet u dat uw arts, apotheker of verpleegkundige vertellen. Uw arts kan beoordelen hoe ernstig uw leveraandoening is voordat hij/zij besluit of u dit geneesmiddel kunt gebruiken.

Infecties

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige wanneer u verschijnselen van een infectie krijgt, zoals koorts en/of wanneer u zich niet lekker voelt. Bij sommige patiënten met gevorderde hiv-infectie die eerder een opportunistische infectie (infectie die optreedt als iemand ziek is of zwakker dan normaal) hebben gehad, kunnen kort nadat begonnen is met de behandeling tegen hiv klachten en verschijnselen van een ontsteking door eerdere infecties opkomen. Aangenomen wordt dat deze verschijnselen het gevolg zijn van een betere afweer van het lichaam, waardoor het lichaam in staat is om infecties te bestrijden die zonder duidelijke verschijnselen aanwezig kunnen zijn geweest.

Naast opportunistische infecties kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u verschijnselen van een infectie krijgt of andere verschijnselen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

Spierproblemen

Als u bij gebruik van dit geneesmiddel onverklaarbare pijn, gevoeligheid of zwakte in de spieren krijgt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Huidproblemen

Als u huiduitslag krijgt, moet u direct uw arts raadplegen. Bij sommige patiënten die dit geneesmiddel gebruiken, zijn ernstige en levensbedreigende huidreacties en allergische reacties gemeld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Isentress nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Isentress kan de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden.

Als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, onlangs gebruikt heeft of gaat gebruiken, moet u dat uw arts, apotheker of verpleegkundige vertellen:

- antacida (middelen die het maagzuur gedeeltelijk neutraliseren of de maagzuurproductie remmen en op die manier verlichting geven bij een verstoorde spijsvertering en brandend maagzuur)
- medicijnen met ijzer (om een tekort aan ijzer of bloedarmoede te behandelen en te voorkomen). Deze medicijnen kunnen de werking van Isentress verminderen. Gebruik het medicijn met ijzer daarom minstens twee uur voor of na het gebruik van Isentress.
- atazanavir (een antiretroviraal geneesmiddel)
- rifampicine (een geneesmiddel voor de behandeling van bepaalde infecties zoals tuberculose)
- tipranavir/ritonavir (antiretrovirale geneesmiddelen).

Houd een lijst bij van alle geneesmiddelen die u gebruikt om aan uw arts of apotheker te laten zien.

- U kunt uw arts of apotheker vragen om een lijst met geneesmiddelen die een wisselwerking hebben met Isentress.
- Start niet met een nieuw geneesmiddel zonder dit met uw arts te overleggen. Uw arts kan u vertellen of het veilig is om Isentress met andere geneesmiddelen te gebruiken.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Zie rubriek 3.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- Isentress 1200 mg (twee tabletten van 600 mg eenmaal daags) wordt niet aanbevolen bij zwangerschap, omdat het niet is onderzocht bij zwangere vrouwen.
- Heeft u hiv? Geef dan geen borstvoeding. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.
- Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.

Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft, voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Gebruik geen machines, rijd of fiets niet als u zich duizelig voelt na het innemen van dit geneesmiddel.

Isentress bevat lactose

Dit middel bevat lactose. Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Isentress bevat natrium

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

3. Hoe neemt u dit middel in?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Isentress moet worden gebruikt in combinatie met andere hiv-geneesmiddelen.

Hoeveel moet u innemen?

Volwassenen, kinderen en jongeren tot 18 jaar – met een gewicht van ten minste 40 kg

De aanbevolen dosis is 1200 mg per dag in te nemen als twee tabletten van 600 mg eenmaal daags via de mond (oraal).

Kauw niet op de tabletten, maak ze niet fijn en deel ze niet doormidden omdat dit de hoeveelheid geneesmiddel in uw lichaam kan veranderen. U kunt dit geneesmiddel met of zonder voedsel of drank innemen.

Isentress is ook beschikbaar als een 400 mg tablet, een kauwtablet en als granulaat voor orale suspensie. Wissel niet tussen de 600 mg tabletten, 400 mg tabletten, de kauwtabletten of het granulaat voor orale suspensie zonder eerst met uw arts, apotheker of verpleegkundige te overleggen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem niet meer tabletten dan de hoeveelheid die uw arts u heeft aanbevolen. Neem contact op met uw arts als u te veel tabletten heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Wanneer u vergeet een dosis in te nemen, neem deze dan in zodra u eraan denkt.
- Als het echter al tijd is voor uw volgende dosis, sla dan de gemiste dosis over en ga verder met uw normale schema.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Het is belangrijk dat u Isentress precies zo inneemt als uw arts het u heeft verteld. Verander de dosering niet of stop niet met dit geneesmiddel zonder eerst met uw arts, apotheker of verpleegkundige te overleggen. Stop niet met het gebruik ervan, want:

- Het is heel belangrijk om al uw hiv-geneesmiddelen in te nemen zoals is voorgeschreven en op de juiste momenten van de dag. Hierdoor kunnen uw geneesmiddelen beter werken. Het verlaagt ook de kans dat uw geneesmiddelen niet langer hiv kunnen bestrijden (dit wordt ook ‘geneesmiddelenresistentie’ genoemd).
- Wanneer uw voorraad Isentress bijna op is, haal dan een nieuwe voorraad Isentress bij uw arts of apotheek. Dit omdat het heel belangrijk is dat u nooit zonder geneesmiddelen zit, zelfs niet voor korte tijd. Bij een korte onderbreking in het gebruik van het geneesmiddel kan de hoeveelheid virus in uw bloed toenemen. Dat kan ertoe leiden dat het hiv-virus resistent voor Isentress en moeilijker te behandelen wordt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen – deze doen zich soms voor (kunnen bij minder dan 1 op de 100 patiënten voorkomen)

Raadpleeg onmiddellijk een arts als zich een van de volgende situaties bij u voordoet:

- herpesinfectie, waaronder gordelroos
- bloedarmoede, waaronder bloedarmoede door te weinig ijzer
- klachten en verschijnselen van infectie of ontsteking
- psychische stoornis
- zelfmoordneiging, zelfmoordpoging
- maagontsteking
- ontsteking van de lever
- leverfalen
- allergische huiduitslag
- bepaalde soorten nierproblemen

- inname van meer geneesmiddel dan aanbevolen.

Raadpleeg onmiddellijk een arts als u een van bovenstaande bijwerkingen opmerkt.

Vaak: (kunnen bij minder dan 1 op de 10 patiënten voorkomen)

- verminderde eetlust
- moeilijk slapen; abnormaal dromen; nachtmerrie; abnormaal gedrag; gevoelens van diep verdriet en onwaardigheid
- duizelig gevoel; hoofdpijn
- draaierigheid
- opgeblazen gevoel; buikpijn; diarree; buitensporige gasvorming in de maag of de darmen; misselijkheid; braken; slechte spijsvertering; boeren
- bepaalde soorten huiduitslag (vaker gemeld in combinatie met gebruik van darunavir)
- vermoeidheid, ongebruikelijke moeheid of zwakte; koorts
- verhoogde uitslagen van leverbloedonderzoeken; abnormale witte bloedcellen; meer vet in het bloed; hogere concentraties van enzymen uit de speekselklieren of de alvleesklier

Soms: (kunnen bij minder dan 1 op de 100 patiënten voorkomen)

- infectie van de haarwortels; griep; huidinfectie door een virus; braken of diarree meestal door een virus; bovensteluchtweginfectie; abces in de lymfeklier
- wrat
- pijn in de lymfeklieren; weinig witte bloedcellen die infecties bestrijden; gezwollen klieren in de nek, onder de armen en in de lies
- allergische reactie
- verhoogde eetlust; diabetes; meer cholesterol en vetten in het bloed; hoge bloedsuiker; aanhoudende erge dorst; ernstig gewichtsverlies; hoge concentraties vet (zoals cholesterol en triglyceriden) in het bloed; veranderingen in het lichaamsvet
- zich angstig voelen; gevoel van verwardheid; neerslachtigheid; stemmingswisselingen; paniekaanval
- geheugenverlies; pijn in de hand door zenuwbeknelling; aandachtsstoornis; duizeligheid bij snelle houdingsverandering; veranderde smaak; meer slaperigheid; lusteloosheid; vergeetachtigheid; migraine; verminderd gevoel, gevoelloosheid of zwakte in de armen en/of benen; tintelingen; slaperigheid; spanningshoofdpijn; beven; slecht kunnen slapen
- problemen met zien
- zoemen, sissen, fluiten, suizen of ander aanhoudend geluid in de oren
- hartkloppingen; langzame hartslag; snelle of onregelmatige hartslag
- opvliegers; hoge bloeddruk
- ruwe, rasperige of geforceerde stem; bloedneus; neusverstopping
- pijn in de bovenbuik; pijn in het rectum; verstopping; droge mond; zuurbranden; pijn bij het slikken; ontsteking van de alvleesklier; zweer of pijnlijke plek in de maag of het bovenste deel van de darm; bloeding rond de anus; maagstoornis; ontsteking van het tandvlees; gezwollen, rode, pijnlijke tong
- ophoping van vet in de lever
- acne; ongebruikelijke uitval of dunner worden van het haar; roodheid van de huid; ongebruikelijke verdeling van vet over het lichaam, daarbij kan er vet van de armen, benen en het gezicht verdwijnen en er vet rond de buik bijkomen; buitensporig zweten; nachtelijk zweten; verdikking van de huid en jeuk door veel krabben; huidbeschadiging; droge huid
- pijn in gewrichten; pijnlijke gewrichtsaandoening; rugpijn; pijn in de botten/spieren; gevoeligheid of zwakte van spieren; nekpijn; pijn in armen of benen; peesontsteking; minder mineralen in het bot
- nierstenen; 's nachts plassen; cyste in de nieren
- erectiestoornis; borstvergroting bij mannen; menopauzale verschijnselen
- pijn op de borst; rillingen; zwelling van het gezicht; zich schrikachtig voelen; zich algeheel niet goed voelen; massa in de nek; zwelling van handen, enkels of voeten; pijn

- minder witte bloedcellen; minder bloedplaatjes (soort cel waardoor het bloed kan stollen); bloedonderzoek waaruit blijkt dat de nieren minder goed werken; hoge bloedsuiker; meer spierenzymen in het bloed; suiker in de urine; rode bloedcellen in de urine; gewichtstoename; grotere tailleomvang; minder eiwit (albumine) in het bloed; het duurt langer voordat het bloed stolt

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

- hyperactiviteit

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Houd de fles goed gesloten met het droogmiddel erin. Zo beschermt u dit medicijn tegen vocht. Slik het droogmiddel niet door.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is raltegravir. Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg raltegravir (als kalium).

De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, hypromellose 2910, natriumcroscarmellose en magnesiumstearaat. Daarnaast bevat de filmlaag de volgende niet-werkzame stoffen: lactosemonohydraat, hypromellose 2910, titaandioxide, triacetine, geel ijzeroxide en zwart ijzeroxide. De tablet kan ook sporen van carnaubawas bevatten.

Hoe ziet Isentress eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De 600 mg tablet is ovaal van vorm, geel, met het MSD-logo en '242' aan de ene kant en glad aan de andere kant.

Er zijn twee verpakkingsgrootten beschikbaar: verpakkingen met 1 fles met 60 tabletten en grootverpakkingen met 3 flessen met elk 60 tabletten. De fles bevat een droogmiddel.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Isentress 25 mg kauwtabletten Isentress 100 mg kauwtabletten raltegravir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

Als u de ouder bent van een kind dat Isentress gebruikt, lees deze informatie dan zorgvuldig met uw kind door.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Isentress en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Isentress en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Isentress?

Isentress bevat de werkzame stof raltegravir. Isentress is een antiviraal geneesmiddel dat werkt tegen het humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Dit is het virus dat het verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids) veroorzaakt.

Hoe werkt Isentress?

Het virus maakt een enzym dat hiv-integrase wordt genoemd. Daardoor kan het virus zich vermenigvuldigen in de cellen in uw lichaam. Isentress verhindert de werking van dit enzym. Samen met andere geneesmiddelen kan Isentress de hoeveelheid hiv in uw bloed (dat wordt de ‘virale belasting’ genoemd) verminderen en het aantal CD4-cellen (soort witte bloedcellen die belangrijk zijn voor uw afweer en de bestrijding van infecties) verhogen. Met minder hiv in uw bloed kan uw afweer beter werken. Dat betekent dat uw lichaam de infectie beter kan bestrijden.

Wanneer moet Isentress worden gebruikt?

Isentress wordt gebruikt voor de behandeling van een hiv-infectie. Uw arts heeft Isentress voorgeschreven om uw hiv-infectie te helpen beheersen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Onthoud dat Isentress de hiv-infectie niet geneest. Dit houdt in dat u infecties of andere aandoeningen die gepaard gaan met hiv nog steeds kunt krijgen. Als u dit geneesmiddel gebruikt, moet u uw arts regelmatig blijven bezoeken.

Mentale gezondheidsproblemen

Vertel het uw arts als u eerder last heeft gehad van depressie of een psychische ziekte. Depressie, waaronder gedachten aan zelfmoord en suïcidaal gedrag, is gemeld bij sommige patiënten die dit geneesmiddel gebruiken, vooral bij patiënten die ooit eerder een depressie of psychische ziekte hebben gehad.

Botproblemen

Sommige patiënten die antiretrovirale combinatietherapie gebruiken, kunnen een botziekte krijgen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel doordat het bot geen bloed meer krijgt). De duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroïden of alcohol, ernstige onderdrukking van de afweer van het lichaam, hogere Body Mass Index (maat voor de relatie tussen lengte en gewicht) kunnen enkele van de vele risicofactoren voor het krijgen van deze ziekte zijn. Verschijnselen van osteonecrose zijn stijve of pijnlijke gewrichten (met name de heup, knie en schouder) en moeilijk bewegen. Als u een van deze verschijnselen opmerkt, moet u dat aan uw arts vertellen.

Leverproblemen

Als u eerder problemen met uw lever heeft gehad, waaronder hepatitis B of C, moet u dat uw arts, apotheker of verpleegkundige vertellen. Uw arts kan beoordelen hoe ernstig uw leveraandoening is voordat hij/zij besluit of u dit geneesmiddel kunt gebruiken.

Infecties

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige wanneer u verschijnselen van een infectie krijgt, zoals koorts en/of wanneer u zich niet lekker voelt. Bij sommige patiënten met gevorderde hiv-infectie die eerder een opportunistische infectie (infectie die optreedt als iemand ziek is of zwakker dan normaal) hebben gehad, kunnen kort nadat begonnen is met de behandeling tegen hiv klachten en verschijnselen van een ontsteking door eerdere infecties opkomen. Aangenomen wordt dat deze verschijnselen het gevolg zijn van een betere afweer van het lichaam, waardoor het lichaam in staat is om infecties te bestrijden die zonder duidelijke verschijnselen aanwezig kunnen zijn geweest.

Naast opportunistische infecties kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u verschijnselen van een infectie krijgt of andere verschijnselen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

Spierproblemen

Als u bij gebruik van dit geneesmiddel onverklaarbare pijn, gevoeligheid of zwakte in de spieren krijgt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Huidproblemen

Als u huiduitslag krijgt, moet u direct uw arts raadplegen. Bij sommige patiënten die dit geneesmiddel gebruiken, zijn ernstige en levensbedreigende huidreacties en allergische reacties gemeld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Isentress nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Isentress kan de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden.

Als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, onlangs gebruikt heeft of gaat gebruiken, moet u dat uw arts, apotheker of verpleegkundige vertellen:

- antacida (middelen die het maagzuur gedeeltelijk neutraliseren of de maagzuurproductie remmen en op die manier verlichting geven bij een verstoorde spijsvertering en brandend maagzuur). Het wordt niet aanbevolen om Isentress met bepaalde antacida (die aluminium en/of magnesium bevatten) te gebruiken. Raadpleeg uw arts over andere antacida die u kunt nemen.
- medicijnen met ijzer (om een tekort aan ijzer of bloedarmoede te behandelen en te voorkomen). Deze medicijnen kunnen de werking van Isentress verminderen. Gebruik het medicijn met ijzer daarom minstens twee uur voor of na het gebruik van Isentress.
- rifampicine (een geneesmiddel voor de behandeling van bepaalde infecties zoals tuberculose), omdat het de hoeveelheid Isentress in uw bloed kan verlagen. Uw arts kan overwegen om uw dosis Isentress te verhogen als u rifampicine gebruikt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Zie rubriek 3.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- Isentress kauwtabletten worden niet aanbevolen bij zwangerschap, omdat zij niet zijn onderzocht bij zwangere vrouwen.
- Heeft u hiv? Geef dan geen borstvoeding. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.
- Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.

Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft, voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Gebruik geen machines, rijd of fiets niet als u zich duizelig voelt na het innemen van dit geneesmiddel.

Isentress 25 mg kauwtablet

Isentress 25 mg kauwtablet bevat fructose

Dit middel bevat maximaal 0,54 mg fructose per tablet.
Fructose kan de tanden beschadigen.

Isentress 25 mg kauwtablet bevat sorbitol

Dit middel bevat maximaal 1,5 mg sorbitol (E 420) per tablet.

Isentress 25 mg kauwtablet bevat sucrose

Dit middel bevat maximaal 3,5 mg sucrose in elke 25 mg kauwtablet.
Sucrose kan schadelijk zijn voor de tanden.

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Isentress 25 mg kauwtablet bevat aspartaam

Dit middel bevat maximaal 0,47 mg aspartaam (E 951) in elke 25 mg kauwtablet, overeenkomend met maximaal 0,05 mg fenylalanine. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

Isentress 25 mg kauwtablet bevat natrium

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

Isentress 100 mg kauwtablet**Isentress 100 mg kauwtablet bevat fructose**

Dit middel bevat maximaal 1,07 mg fructose per tablet.

Fructose kan de tanden beschadigen.

Isentress 100 mg kauwtablet bevat sorbitol

Dit middel bevat maximaal 2,9 mg sorbitol (E 420) per tablet.

Isentress 100 mg kauwtablet bevat sucrose

Dit middel bevat maximaal 7 mg sucrose in elke 100 mg kauwtablet.

Sucrose kan schadelijk zijn voor de tanden.

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Isentress 100 mg kauwtablet bevat aspartaam

Dit middel bevat maximaal 0,93 mg aspartaam (E 951) in elke 100 mg kauwtablet, overeenkomend met maximaal 0,10 mg fenylalanine. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

Isentress 100 mg kauwtablet bevat natrium

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

3. Hoe neemt u dit middel in?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Isentress moet worden gebruikt in combinatie met andere hiv-geneesmiddelen.

De 100 mg kauwtablet kan worden verdeeld in gelijke delen. Maar vermijd het breken van de tabletten zoveel mogelijk.

Hoeveel moet u innemen?**Dosis voor kinderen van 2 tot en met 11 jaar**

De arts bepaalt de juiste dosis van de kauwtablet aan de hand van de leeftijd en het gewicht van het kind. Deze dosis mag niet meer zijn dan 300 mg tweemaal per dag. De arts vertelt u hoeveel kauwtabletten uw kind moet innemen.

Isentress is ook beschikbaar als een 400 mg tablet, een 600 mg tablet en als granulaat voor orale suspensie. Wissel niet tussen de kauwtabletten, het granulaat voor orale suspensie, de 600 mg tabletten of de 400 mg tabletten zonder eerst met uw arts, apotheker of verpleegkundige te overleggen.

Kinderen moeten regelmatig terugkomen bij de arts omdat hun dosering van Isentress moet worden aangepast wanneer ze ouder worden, groeien of aankomen. Hun arts zal misschien ook de 400 mg tablet voorschrijven wanneer ze in staat zijn om een tablet door te slikken.

U kunt dit geneesmiddel met of zonder voedsel of drank innemen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem niet meer tabletten dan de hoeveelheid die uw arts u heeft aanbevolen. Neem contact op met uw arts als u te veel tabletten heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Wanneer u vergeet een dosis in te nemen, neem deze dan in zodra u eraan denkt.
- Als het echter al tijd is voor uw volgende dosis, sla dan de gemiste dosis over en ga verder met uw normale schema.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Het is belangrijk dat u Isentress precies zo inneemt als uw arts het u heeft verteld. Verander de dosering niet of stop niet met dit geneesmiddel zonder eerst met uw arts, apotheker of verpleegkundige te overleggen. Stop niet met het gebruik ervan, want:

- Het is heel belangrijk om al uw hiv-geneesmiddelen in te nemen zoals is voorgeschreven en op de juiste momenten van de dag. Hierdoor kunnen uw geneesmiddelen beter werken. Het verlaagt ook de kans dat uw geneesmiddelen niet langer hiv kunnen bestrijden (dit wordt ook 'geneesmiddelenresistentie' genoemd).
- Wanneer uw voorraad Isentress bijna op is, haal dan een nieuwe voorraad Isentress bij uw arts of apotheek. Dit omdat het heel belangrijk is dat u nooit zonder geneesmiddelen zit, zelfs niet voor korte tijd. Bij een korte onderbreking in het gebruik van het geneesmiddel kan de hoeveelheid virus in uw bloed toenemen. Dat kan ertoe leiden dat het hiv-virus resistent voor Isentress en moeilijker te behandelen wordt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen – deze doen zich soms voor (kunnen bij minder dan 1 op de 100 patiënten voorkomen)

Raadpleeg onmiddellijk een arts als zich een van de volgende situaties bij u voordoet:

- herpesinfectie, waaronder gordelroos
- bloedarmoede, waaronder bloedarmoede door te weinig ijzer
- klachten en verschijnselen van infectie of ontsteking
- psychische stoornis
- zelfmoordneiging of zelfmoordpoging
- maagontsteking
- ontsteking van de lever
- leverfalen
- allergische huiduitslag
- bepaalde soorten nierproblemen
- inname van meer geneesmiddel dan aanbevolen.

Raadpleeg onmiddellijk een arts als u een van bovenstaande bijwerkingen opmerkt.

Vaak: (kunnen bij minder dan 1 op de 10 patiënten voorkomen)

- verminderde eetlust
- moeilijk slapen; abnormaal dromen; nachtmerrie; abnormaal gedrag; gevoelens van diep verdriet en onwaardigheid
- duizelig gevoel; hoofdpijn
- draaierigheid

- opgeblazen gevoel; buikpijn; diarree; buitensporige gasvorming in de maag of de darmen; misselijkheid; braken; slechte spijsvertering; boeren
- bepaalde soorten huiduitslag (vaker gemeld in combinatie met gebruik van darunavir)
- vermoeidheid, ongebruikelijke moeheid of zwakte; koorts
- verhoogde uitslagen van leverbloedonderzoeken; abnormale witte bloedcellen; meer vet in het bloed; hogere concentraties van enzymen uit de speekselklieren of de alvleesklier

Soms: (kunnen bij minder dan 1 op de 100 patiënten voorkomen)

- infectie van de haarwortels; griep; huidinfectie door een virus; braken of diarree meestal door een virus; bovensteluchtweginfectie; abces in de lymfeklier
- wrat
- pijn in de lymfeklieren; weinig witte bloedcellen die infecties bestrijden; gezwollen klieren in de nek, onder de armen en in de lies
- allergische reactie
- verhoogde eetlust; diabetes; meer cholesterol en vetten in het bloed; hoge bloedsuiker; aanhoudende erge dorst; ernstig gewichtsverlies; hoge concentraties vet (zoals cholesterol en triglyceriden) in het bloed; veranderingen in het lichaamsvet
- zich angstig voelen; gevoel van verwardheid; neerslachtigheid; stemmingswisselingen; paniekaanval
- geheugenverlies; pijn in de hand door zenuwbeknelling; aandachtsstoornis; duizeligheid bij snelle houdingsverandering; veranderde smaak; meer slaperigheid; lusteloosheid; vergeetachtigheid; migraine; verminderd gevoel, gevoelloosheid of zwakte in de armen en/of benen; tintelingen; slaperigheid; spanningshoofdpijn; beven; slecht kunnen slapen
- problemen met zien
- zoemen, sissen, fluiten, suizen of ander aanhoudend geluid in de oren
- hartkloppingen; langzame hartslag; snelle of onregelmatige hartslag
- opvliegers; hoge bloeddruk
- ruwe, rasperige of geforceerde stem; bloedneus; neusverstopping
- pijn in de bovenbuik; pijn in het rectum; verstopping; droge mond; zuurbranden; pijn bij het slikken; ontsteking van de alvleesklier; zweer of pijnlijke plek in de maag of het bovenste deel van de darm; bloeding rond de anus; maagstoornis; ontsteking van het tandvlees; gezwollen, rode, pijnlijke tong
- ophoping van vet in de lever
- acne; ongebruikelijke uitval of dunner worden van het haar; roodheid van de huid; ongebruikelijke verdeling van vet over het lichaam, daarbij kan er vet van de armen, benen en het gezicht verdwijnen en er vet rond de buik bijkomen; buitensporig zweten; nachtelijk zweten; verdikking van de huid en jeuk door veel krabben; huidbeschadiging; droge huid
- pijn in gewrichten; pijnlijke gewrichtsaandoening; rugpijn; pijn in de botten/spieren; gevoeligheid of zwakte van spieren; nekpijn; pijn in armen of benen; peesontsteking; minder mineralen in het bot
- nierstenen; 's nachts plassen; cyste in de nieren
- erectiestoornis; borstvergroting bij mannen; menopauzale verschijnselen
- pijn op de borst; rillingen; zwelling van het gezicht; zich schrikachtig voelen; zich algeheel niet goed voelen; massa in de nek; zwelling van handen, enkels of voeten; pijn
- minder witte bloedcellen; minder bloedplaatjes (soort cel waardoor het bloed kan stollen); bloedonderzoek waaruit blijkt dat de nieren minder goed werken; hoge bloedsuiker; meer spierenzymen in het bloed; suiker in de urine; rode bloedcellen in de urine; gewichtstoename; grotere tailleomvang; minder eiwit (albumine) in het bloed; het duurt langer voordat het bloed stolt

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

- hyperactiviteit

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Houd de fles zorgvuldig gesloten met het droogmiddel erin. Zo beschermt u dit medicijn tegen vocht. Slik het droogmiddel niet door.
- Vóór het verbreken van de verzegeling zijn er voor dit geneesmiddel geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is raltegravir.

Isentress 25 mg kauwtabletten:

Elke kauwtablet bevat 25 mg raltegravir (als kaliumraltegravir).

De andere stoffen in dit middel zijn: hydroxypropylcellulose, sucralose, natriumsaccharine, natriumcitraatdihydraat, mannitol (E 421), geel ijzeroxide, monoammoniumglycyrrhizinaat, sorbitol (E 420), fructose, natuurlijke en kunstmatige smaakstoffen (sinaasappel, banaan en maskerende smaakstof), aspartaam (E 951), sucrose, crospovidon type A, magnesiumstearaat, natriumstearylumaraat, ethylcellulose 20 cP, ammoniumhydroxide, middelketentriglyceriden, oleïnezuur, hypromellose 2910/6cP en macrogol/PEG 400.

Isentress 100 mg kauwtabletten:

Elke kauwtablet bevat 100 mg raltegravir (als kaliumraltegravir).

De andere stoffen in dit middel zijn: hydroxypropylcellulose, sucralose, natriumsaccharine, natriumcitraatdihydraat, mannitol (E 421), rood ijzeroxide, geel ijzeroxide, monoammoniumglycyrrhizinaat, sorbitol (E 420), fructose, natuurlijke en kunstmatige smaakstoffen (sinaasappel, banaan en maskerende smaakstof), aspartaam (E 951), sucrose, crospovidon type A, magnesiumstearaat, natriumstearylumaraat, ethylcellulose 20 cP, ammoniumhydroxide, middelketentriglyceriden, oleïnezuur, hypromellose 2910/6cP en macrogol/PEG 400.

Hoe ziet Isentress eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

25 mg kauwtabletten:

De kauwtablet met sinaasappel-banaansmaak is rond en lichtgeel, gemarkeerd met het MSD-logo aan een kant en '473' aan de andere kant.

Er is een verpakkingsgrootte beschikbaar: 1 fles met 60 tabletten. De fles bevat een droogmiddel.

100 mg kauwtabletten:

De kauwtablet met sinaasappel-banaansmaak is ovaal, lichtoranje van kleur, aan beide zijden voorzien van een breukstreep, aan de ene kant gemarkeerd met het MSD-logo en '477' en aan de andere kant geen markering.

Er is een verpakkingsgrootte beschikbaar: 1 fles met 60 tabletten. De fles bevat een droogmiddel.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

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

France

MSD France

Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: +385 1 6611 333

dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel.: +351 21 4465700

inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel.: +40 21 529 29 00

msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 520 4201

msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@msd.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Isentress 100 mg granulaat voor orale suspensie raltegravir

Als u de ouder of verzorger bent van een kind dat Isentress gebruikt, lees deze informatie dan zorgvuldig door.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat toedienen aan uw kind want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Isentress en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. **Instructies voor gebruik** – zie het boekje voor het bereiden en toedienen van het geneesmiddel

1. Wat is Isentress en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Isentress?

Isentress bevat de werkzame stof raltegravir. Isentress is een antiviraal geneesmiddel dat werkt tegen het humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Dit is het virus dat het verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids) veroorzaakt.

Hoe werkt Isentress?

Het virus maakt een enzym dat hiv-integrase wordt genoemd. Daardoor kan het virus zich vermenigvuldigen in de cellen in uw lichaam. Isentress verhindert de werking van dit enzym. Samen met andere geneesmiddelen kan Isentress de hoeveelheid hiv in uw bloed (dat wordt de ‘virale belasting’ genoemd) verminderen en het aantal CD4-cellen (soort witte bloedcellen die belangrijk zijn voor uw afweer en de bestrijding van infecties) verhogen. Met minder hiv in uw bloed kan uw afweer beter werken. Dat betekent dat uw lichaam de infectie beter kan bestrijden.

Wanneer moet Isentress worden gebruikt?

Isentress wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen, jongeren, kinderen, peuters en zuigelingen die zijn geïnfecteerd met hiv en voor de behandeling van pasgeboren baby's die aan de hiv-infectie van de moeder zijn blootgesteld. Uw arts heeft Isentress voorgeschreven om uw hiv-infectie te helpen beheersen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Onthoud dat Isentress de hiv-infectie niet geneest. Dit houdt in dat u infecties of andere aandoeningen die gepaard gaan met hiv nog steeds kunt krijgen. Als u dit geneesmiddel gebruikt, moet u uw arts regelmatig blijven bezoeken.

Mentale gezondheidsproblemen

Vertel het uw arts als u eerder last heeft gehad van depressie of een psychische ziekte. Depressie, waaronder gedachten aan zelfmoord en suïcidaal gedrag, is gemeld bij sommige patiënten die dit geneesmiddel gebruiken, vooral bij patiënten die ooit eerder een depressie of psychische ziekte hebben gehad.

Botproblemen

Sommige patiënten die antiretrovirale combinatietherapie gebruiken, kunnen een botziekte krijgen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel doordat het bot geen bloed meer krijgt). De duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroïden of alcohol, ernstige onderdrukking van de afweer van het lichaam, hogere Body Mass Index (maat voor de relatie tussen lengte en gewicht) kunnen enkele van de vele risicofactoren voor het krijgen van deze ziekte zijn. Verschijnselen van osteonecrose zijn stijve of pijnlijke gewrichten (met name de heup, knie en schouder) en moeilijk bewegen. Als u één van deze verschijnselen opmerkt, moet u dat aan uw arts vertellen.

Leverproblemen

Als u eerder problemen met uw lever heeft gehad, waaronder hepatitis B of C, moet u dat uw arts, apotheker of verpleegkundige vertellen. Uw arts kan beoordelen hoe ernstig uw leveraandoening is voordat hij/zij besluit of u dit geneesmiddel kunt gebruiken.

Infecties

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige wanneer u verschijnselen van een infectie krijgt, zoals koorts en/of wanneer u zich niet lekker voelt. Bij sommige patiënten met gevorderde hiv-infectie die eerder een opportunistische infectie (infectie die optreedt als iemand ziek is of zwakker dan normaal) hebben gehad, kunnen kort nadat begonnen is met de behandeling tegen hiv klachten en verschijnselen van een ontsteking door eerdere infecties opkomen. Aangenomen wordt dat deze verschijnselen het gevolg zijn van een betere afweer van het lichaam, waardoor het lichaam in staat is om infecties te bestrijden die zonder duidelijke verschijnselen aanwezig kunnen zijn geweest.

Naast opportunistische infecties kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u verschijnselen van een infectie krijgt of andere verschijnselen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

Spierproblemen

Als u bij gebruik van dit geneesmiddel onverklaarbare pijn, gevoeligheid of zwakte in de spieren krijgt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Huidproblemen

Als u huiduitslag krijgt, moet u direct uw arts raadplegen. Bij sommige patiënten die dit geneesmiddel gebruiken, zijn ernstige en levensbedreigende huidreacties en allergische reacties gemeld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Isentress nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Isentress kan de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden.

Als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, onlangs gebruikt heeft of gaat gebruiken, moet u dat uw arts, apotheker of verpleegkundige vertellen:

- antacida (middelen die het maagzuur gedeeltelijk neutraliseren of de maagzuurproductie remmen en op die manier verlichting geven bij een verstoorde spijsvertering en brandend maagzuur). Het wordt niet aanbevolen om Isentress met bepaalde antacida (die aluminium en/of magnesium bevatten) te gebruiken. Raadpleeg uw arts over andere antacida die u kunt nemen.
- medicijnen met ijzer (om een tekort aan ijzer of bloedarmoede te behandelen en te voorkomen). Deze medicijnen kunnen de werking van Isentress verminderen. Gebruik het medicijn met ijzer daarom minstens twee uur voor of na het gebruik van Isentress.
- rifampicine (een geneesmiddel voor de behandeling van bepaalde infecties zoals tuberculose), omdat het de hoeveelheid Isentress in uw bloed kan verlagen. Uw arts kan overwegen om uw dosis Isentress te verhogen als u rifampicine gebruikt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Zie rubriek 3.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- Isentress granulaat voor orale suspensie wordt niet aanbevolen bij zwangerschap, omdat het niet is onderzocht bij zwangere vrouwen.
- Heeft u hiv? Geef dan geen borstvoeding. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.
- Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.

Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft, voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Gebruik geen machines, rijd of fiets niet als u zich duizelig voelt na het innemen van dit geneesmiddel.

Isentress 100 mg granulaat voor orale suspensie bevat fructose

Dit middel bevat maximaal 0,5 mg fructose per zakje.

Fructose kan de tanden beschadigen.

Isentress 100 mg granulaat voor orale suspensie bevat sorbitol

Dit middel bevat maximaal 1,5 mg sorbitol (E 420) per zakje.

Isentress 100 mg granulaat voor orale suspensie bevat sucrose

Dit middel bevat maximaal 4,7 mg sucrose per zakje.

Sucrose kan schadelijk zijn voor de tanden.

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Isentress 100 mg granulaat voor orale suspensie bevat natrium

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

3. Hoe neemt u dit middel in?

Dien dit geneesmiddel altijd toe aan uw kind precies zoals zijn/haar arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts, apotheker of

verpleegkundige van uw kind. Isentress moet worden gebruikt in combinatie met andere hiv-geneesmiddelen.

- Zie de instructies voor gebruik in het boekje voor het bereiden en toedienen van een dosis Isentress. Bewaar het boekje en gebruik het iedere keer als u het geneesmiddel bereidt. Neem het boekje mee bij afspraken voor uw kind.
- Zorg ervoor dat de arts, apotheker of verpleegkundige aan u uitlegt hoe het mengen gaat en hoe u de juiste dosis aan uw kind geeft.
- Het granulaat moet voor gebruik met water worden gemengd. Geef het binnen 30 minuten na mengen aan uw kind.
- De dosis zal na verloop van tijd wijzigen. Zorg dat u de instructies van uw arts opvolgt. De arts zal u vertellen of en wanneer u de toediening van Isentress aan uw baby moet stoppen.

Hoeveel moet u innemen?

De arts bepaalt de juiste dosis van het granulaat voor orale suspensie aan de hand van de leeftijd en het gewicht van de zuigeling of peuter. De arts vertelt u hoeveel van de orale suspensie de zuigeling of peuter moet innemen.

Uw kind kan dit geneesmiddel met of zonder voedsel of drank innemen.

Isentress is ook beschikbaar als een 400 mg tablet, een 600 mg tablet en als een kauwtablet. Schakel niet tussen het granulaat voor orale suspensie, de kauwtabletten, de 600 mg tabletten of de 400 mg tabletten zonder eerst met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind te overleggen.

Kinderen moeten regelmatig terugkomen bij de arts omdat hun dosering van Isentress moet worden aangepast wanneer ze ouder worden, groeien of aankomen. Hun arts zal misschien ook de kauwtablet willen voorschrijven wanneer ze in staat zijn om een tablet te kauwen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem niet meer Isentress dan de hoeveelheid die uw arts u heeft aanbevolen. Neem contact op met uw arts als u meer heeft ingenomen dan zou mogen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Wanneer u vergeet een dosis in te nemen, neem deze dan in zodra u eraan denkt.
- Als het echter al tijd is voor uw volgende dosis, sla dan de gemiste dosis over en ga verder met uw normale schema.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Het is belangrijk dat u Isentress precies zo inneemt als uw arts het u heeft verteld. Verander de dosering niet of stop niet met dit geneesmiddel zonder eerst met uw arts, apotheker of verpleegkundige te overleggen. Stop niet met het gebruik ervan, want:

- Het is heel belangrijk om al uw hiv-geneesmiddelen in te nemen zoals is voorgeschreven en op de juiste momenten van de dag. Hierdoor kunnen uw geneesmiddelen beter werken. Het verlaagt ook de kans dat uw geneesmiddelen niet langer hiv kunnen bestrijden (dit wordt ook 'geneesmiddelenresistentie' genoemd).
- Wanneer uw voorraad Isentress bijna op is, haal dan een nieuwe voorraad Isentress bij uw arts of apotheek. Dit omdat het heel belangrijk is dat u nooit zonder geneesmiddelen zit, zelfs niet voor korte tijd. Bij een korte onderbreking in het gebruik van het geneesmiddel kan de hoeveelheid virus in uw bloed toenemen. Dat kan ertoe leiden dat het hiv-virus resistent voor Isentress en moeilijker te behandelen wordt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen – deze doen zich soms voor (kunnen bij minder dan 1 op de 100 patiënten voorkomen)

Raadpleeg onmiddellijk een arts als zich een van de volgende situaties bij u voordoet:

- herpesinfectie, waaronder gordelroos
- bloedarmoede, waaronder bloedarmoede door te weinig ijzer
- klachten en verschijnselen van infectie of ontsteking
- psychische stoornis
- zelfmoordneiging of zelfmoordpoging
- maagontsteking
- ontsteking van de lever
- leverfalen
- allergische huiduitslag
- bepaalde soorten nierproblemen
- inname van meer geneesmiddel dan aanbevolen.

Raadpleeg onmiddellijk een arts als u een van bovenstaande bijwerkingen opmerkt.

Vaak: (kunnen bij minder dan 1 op de 10 patiënten voorkomen)

- verminderde eetlust
- moeilijk slapen; abnormaal dromen; nachtmerrie; abnormaal gedrag; gevoelens van diep verdriet en onwaardigheid
- duizelig gevoel; hoofdpijn
- draaierigheid
- opgeblazen gevoel; buikpijn; diarree; buitensporige gasvorming in de maag of de darmen; misselijkheid; braken; slechte spijsvertering; boeren
- bepaalde soorten huiduitslag (vaker gemeld in combinatie met gebruik van darunavir)
- vermoeidheid, ongebruikelijke moeheid of zwakte; koorts
- verhoogde uitslagen van leverbloedonderzoeken; abnormale witte bloedcellen; meer vet in het bloed; hogere concentraties van enzymen uit de speekselklieren of de alvleesklier

Soms: (kunnen bij minder dan 1 op de 100 patiënten voorkomen)

- infectie van de haarwortels; griep; huidinfectie door een virus; braken of diarree meestal door een virus; bovensteluchtweginfectie; abces in de lymfeklier
- wrat
- pijn in de lymfeklieren; weinig witte bloedcellen die infecties bestrijden; gezwollen klieren in de nek, onder de armen en in de lies
- allergische reactie
- verhoogde eetlust; diabetes; meer cholesterol en vetten in het bloed; hoge bloedsuiker; aanhoudende erge dorst; ernstig gewichtsverlies; hoge concentraties vet (zoals cholesterol en triglyceriden) in het bloed; veranderingen in het lichaamsvet
- zich angstig voelen; gevoel van verwardheid; neerslachtigheid; stemmingswisselingen; paniekaanval
- geheugenverlies; pijn in de hand door zenuwbeknelling; aandachtsstoornis; duizeligheid bij snelle houdingsverandering; veranderde smaak; meer slaperigheid; lusteloosheid; vergeetachtigheid; migraine; verminderd gevoel, gevoelloosheid of zwakte in de armen en/of benen; tintelingen; slaperigheid; spanningshoofdpijn; beven; slecht kunnen slapen
- problemen met zien
- zoemen, sissen, fluiten, suizen of ander aanhoudend geluid in de oren
- hartkloppingen; langzame hartslag; snelle of onregelmatige hartslag
- opvliegers; hoge bloeddruk

- ruwe, rasperige of geforceerde stem; bloedneus; neusverstopping
- pijn in de bovenbuik; pijn in het rectum; verstopping; droge mond; zuurbranden; pijn bij het slikken; ontsteking van de alveesklier; zweer of pijnlijke plek in de maag of het bovenste deel van de darm; bloeding rond de anus; maagstoornis; ontsteking van het tandvlees; gezwollen, rode, pijnlijke tong
- ophoping van vet in de lever
- acne; ongebruikelijke uitval of dunner worden van het haar; roodheid van de huid; ongebruikelijke verdeling van vet over het lichaam, daarbij kan er vet van de armen, benen en het gezicht verdwijnen en er vet rond de buik bijkomen; buitensporig zweten; nachtelijk zweten; verdikking van de huid en jeuk door veel krabben; huidbeschadiging; droge huid
- pijn in gewrichten; pijnlijke gewrichtsaandoening; rugpijn; pijn in de botten/spieren; gevoeligheid of zwakte van spieren; nekpijn; pijn in armen of benen; peesontsteking; minder mineralen in het bot
- nierstenen; 's nachts plassen; cyste in de nieren
- erectiestoornis; borstvergroting bij mannen; menopauzale verschijnselen
- pijn op de borst; rillingen; zwelling van het gezicht; zich schrikachtig voelen; zich algeheel niet goed voelen; massa in de nek; zwelling van handen, enkels of voeten; pijn
- minder witte bloedcellen; minder bloedplaatjes (soort cel waardoor het bloed kan stollen); bloedonderzoek waaruit blijkt dat de nieren minder goed werken; hoge bloedsuiker; meer spierenzymen in het bloed; suiker in de urine; rode bloedcellen in de urine; gewichtstoename; grotere tailleomvang; minder eiwit (albumine) in het bloed; het duurt langer voordat het bloed stolt

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

- hyperactiviteit

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het zakje (sachet) na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Granulaat voor orale suspensie moeten binnen 30 minuten na het mengen aan de patiënt worden toegediend.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Open de Isentress-zakjes niet totdat u klaar bent om een dosis te bereiden.

Zie de 'Instructies voor gebruik' in het boekje voor de juiste manier waarop u overgebleven geneesmiddelen moet afvoeren.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is raltegravir. Elk zakje (sachet) voor eenmalig gebruik met granulaat voor orale suspensie bevat 100 mg raltegravir (als kalium).

De andere stoffen in dit middel zijn: hydroxypropylcellulose, sucralose, mannitol (E 421), monoammonium glycyrrhizinaat, sorbitol (E 420), fructose, banaansmaakstof, sucrose, crospovidon type A, magnesiumstearaat, ethylcellulose 20 cP, ammoniumhydroxide, middelketentriglyceriden, oleïnezuur, hypromellose 2910/6 cP, macrogol/PEG 400, microkristallijne cellulose en natriumcarmellose.

Hoe ziet Isentress eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Het granulaat voor orale suspensie met banaansmaak is een wit tot gebroken wit poeder dat gele of beige tot lichtbruine deeltjes kan bevatten in een zakje voor eenmalig gebruik.

Er is één verpakkingsgrootte beschikbaar: 1 doos met 60 zakjes, twee 10 ml doseerspuiten, twee 3 ml doseerspuiten, twee 1 ml doseerspuiten, twee mengbekertjes, deze bijsluiter en een boekje met instructies voor gebruik. Elk zakje voor eenmalig gebruik bevat 100 mg raltegravir dat gemengd moet worden met 10 ml water voor een eindconcentratie van 10 mg per ml.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

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

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

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

Instructies voor gebruik
Neem dit boekje mee bij de afspraken voor uw kind.

Isentress 100 mg granulaat voor orale suspensie
raltegravir

Instructies voor gebruik:
voor baby's

Zorg ervoor dat u deze instructies voor gebruik heeft gelezen en begrepen.

Voordat u begint

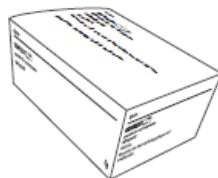
Opmerking: Zorg ervoor dat uw arts aan u laat zien hoe Isentress voor orale suspensie wordt bereid en toegediend.

- Zorg ervoor dat u deze instructies begrijpt voordat u begint. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts.
- Het is erg belangrijk dat u het water en Isentress zorgvuldig afmeet en de juiste doseerspuit gebruikt.
- Controleer de houdbaarheidsdatum voordat u Isentress aan uw kind geeft. De houdbaarheidsdatum is op de doos en op de zakjes gedrukt.
- De hoeveelheid Isentress hangt af van de leeftijd en het gewicht van uw kind. Daarom zal deze in de loop van de tijd veranderen.
Uw arts zal u bij elke controle informeren wat de juiste dosis is na het wegeen van uw kind.
Zorg ervoor dat u uw doktersafspraken nakomt, zodat u nieuwe informatie over de dosis krijgt wanneer uw kind groeit.
In de eerste levensweek zult u 1 keer per dag Isentress aan uw kind geven. Daarna zult u het 2 keer per dag geven.

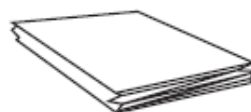
In dit boekje wordt beschreven hoe u:

- Isentress tot een vloeibare vorm mengt
- de juiste dosis afmeet met gebruik van een doseerspuit
- Isentress aan uw kind geeft
- opruimt

Inhoud van de verpakking



- Omdoos
 - Instructies (dit boekje)

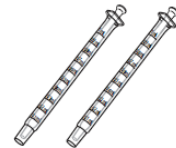
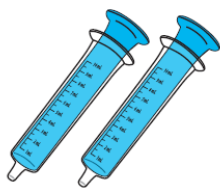
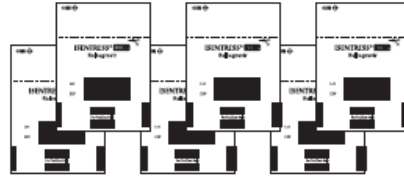


- Bijsluiter

- 2 mengbekers



- 60 zakjes met Isentress granulaat
- 6 doseerspuiten



2 **blauwe** (10 ml) doseerspuiten

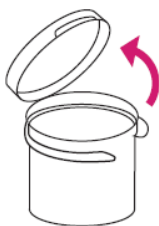
2 **groene** (3 ml) doseerspuiten

2 **witte** (1 ml) doseerspuiten

Deze verpakking heeft een extra mengbeker en set doseerspuiten voor het geval er één zoek raakt of beschadigd is. Gebruik geen beschadigde mengbekers of doseerspuiten.

Stap 1. Voorbereiden

- Breng uw kind op een veilige plaats. U heeft beide handen nodig om Isentress te bereiden.
- Was uw handen met water en zeep.
- Pak wat u nodig heeft uit de verpakking om 1 dosis klaar te maken en leg dit op een schoon oppervlak.



1 mengbeker

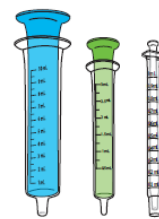
(Gebruik het lipje op de mengbeker om het deksel te openen)



1 zakje met Isentress granulaat



een schoon glas

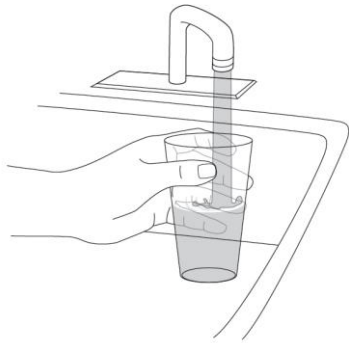


3 doseerspuiten

(Leg er van elke grootte één klaar. U heeft er maar 1 of 2 nodig, afhankelijk van de benodigde hoeveelheid)

Stap 2. Vul het glas met water.

Vul het schone glas met leidingwater op kamertemperatuur of gebruik drinkwater zonder koolzuur uit een fles.



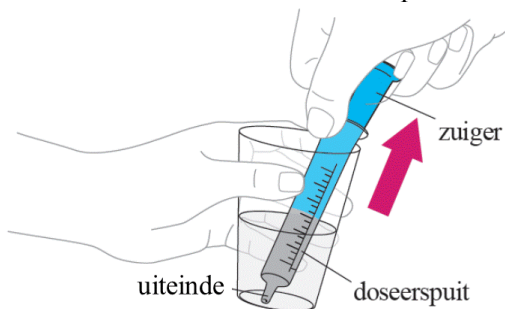
OF



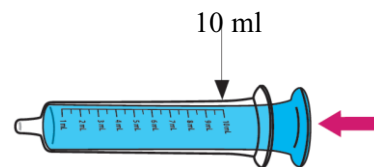
Stap 3. Vul de blauwe doseerspuit met water.

Druk de zuiger van de **blauwe** doseerspuit zo ver mogelijk in de spuit.

Plaats het uiteinde van de doseerspuit in het glas met water.

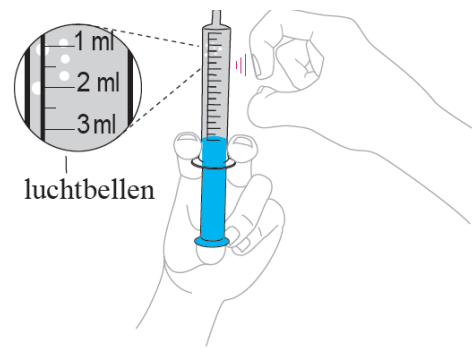


Trek de zuiger terug. Stop als de 10 ml-maatstreep is bereikt.



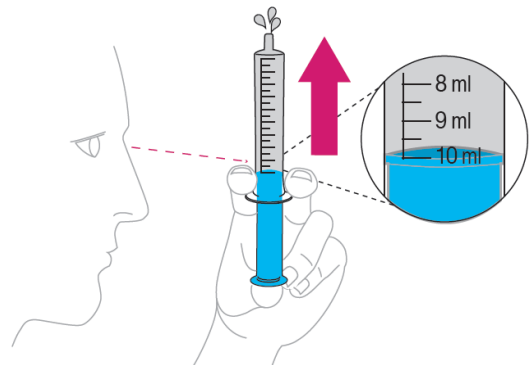
Stap 4. Controleer op luchtballen.

Houd de doseerspuit met het uiteinde omhoog.
Tik met uw vinger zodat de luchtballen omhoog gaan.

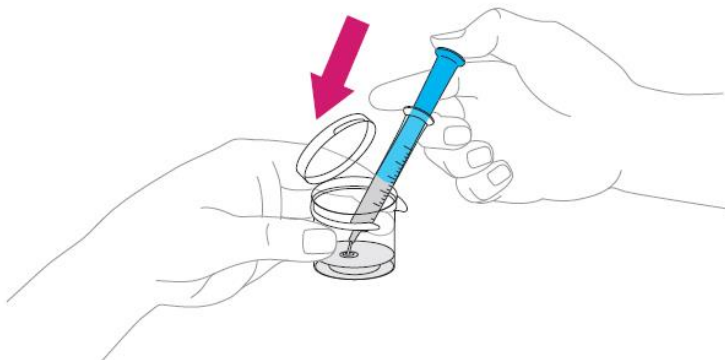


Druk zachtjes op de zuiger om de lucht te verwijderen.

Controleer de hoeveelheid water in de doseerspuit.
Als er minder dan 10 ml in de spuit zit, plaats het
uiteinde terug in het water en trek de zuiger terug
totdat u bij de 10 ml-maatstreep bent.



Stap 5. Voeg de 10 ml water toe aan de mengbeker.

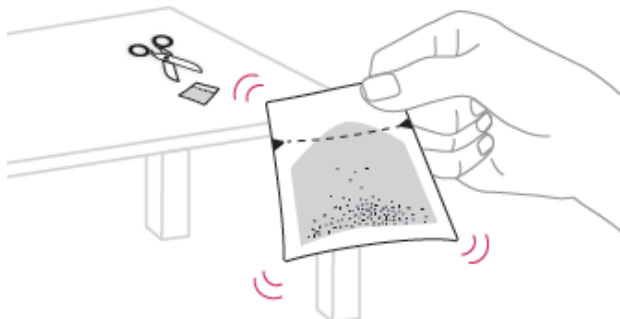


Stap 6. Voeg Isentress toe aan de beker.

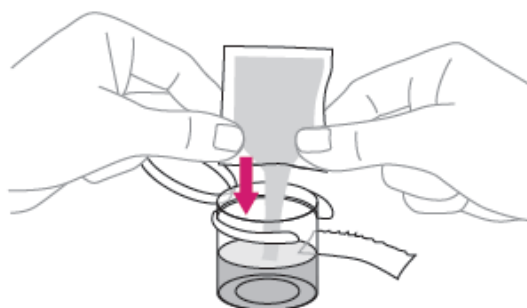
Opmerking voordat u Isentress toevoegt:

Zorg ervoor dat u en uw kind klaar zijn! Gebruik na het mengen Isentress binnen 30 minuten. Nadat u uw kind de dosis heeft gegeven, gooit u wat overblijft weg.

Neem 1 zakje Isentress en schud het granulaat naar de bodem van het zakje.



Scheur of knip het zakje open en voeg al het granulaat toe aan het water in de mengbeker. Zorg ervoor dat het zakje helemaal leeg is.



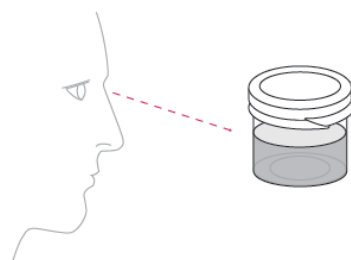
Stap 7. Meng Isentress en water.

Klik het deksel van de mengbeker dicht.
Draai gedurende 45 seconden de mengbeker in een rustige, ronddraaiende beweging zodat het granulaat en het water mengen. Gebruik een klok of timer voor de 45 seconden.

Schud het mengsel NIET.



Controleer of het granulaat is gemengd.
Als het niet is gemengd, draait u wat langer.
Het mengsel moet er troebel uitzien.



Stap 8. Controleer uw recept.

Gebruik voor de dosis de hoeveelheid in 'ml' die door uw arts is voorgeschreven.

Onthoud dat elke keer dat u naar de arts gaat, de dosis kan veranderen. Zorg er daarom voor dat u over alle recente informatie beschikt. Zorg ervoor dat u alle doktersafspraken nakomt zodat uw kind de juiste dosis krijgt!

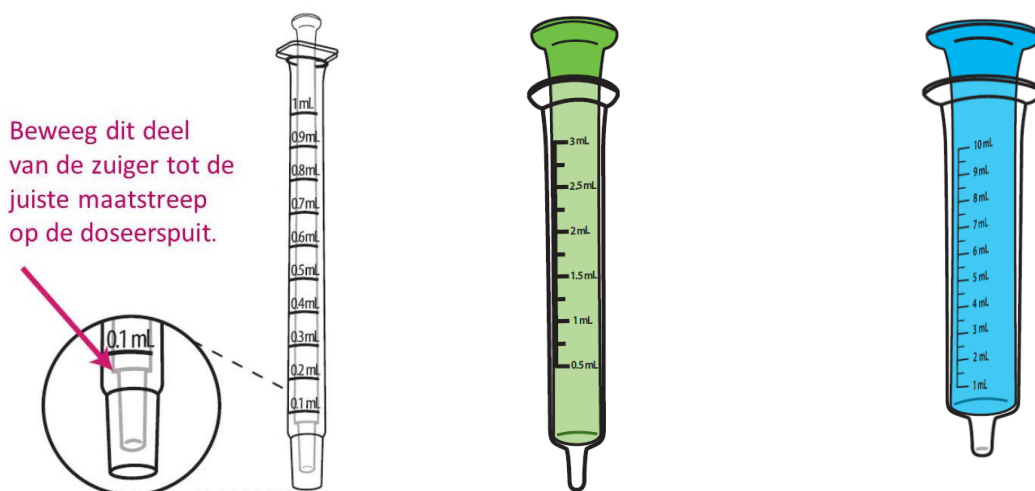
Stap 9. Kies de doseerspuit die u nodig heeft.

Kies de juiste doseerspuit voor de dosis van uw kind.

WIT
(1 ml)
voor 1 ml of minder

GROEN
(3 ml)
voor 1,5 ml tot 3 ml

BLAUW
(10 ml)
voor 3,5 ml tot 10 ml



Bepaal waar de juiste maatstreep zich op de doseerspuit bevindt, die bij de dosis voor uw kind hoort.

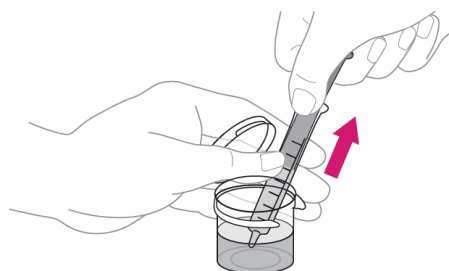
Stap 10. Afmeten van Isentress.

Druk de zuiger van de doseerspuit zo ver mogelijk in de spuit.



Plaats het uiteinde van de doseerspuit in de mengbeker met de Isentressbereiding en trek de zuiger terug.

Stop als u de maatstreep bereikt die past bij de dosis van uw kind.



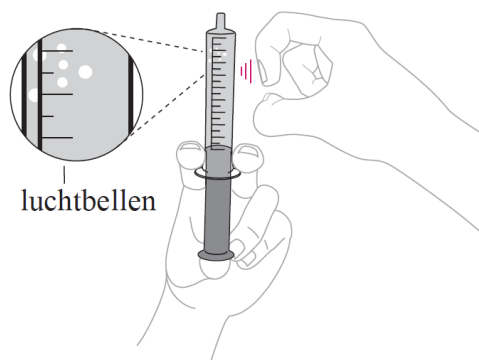
BELANGRIJK

- De dosis voor uw kind kan anders zijn dan die op het plaatje staat.
- Er zal waarschijnlijk wat Isentressbereiding overblijven in de mengbeker.

Stap 11. Controleer op luchtbellen.

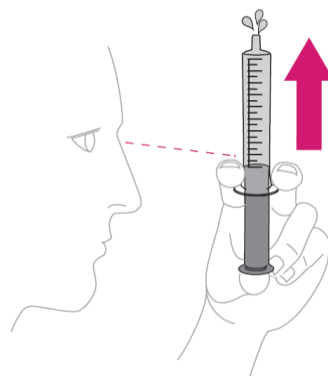
Houd de doseerspuit met het uiteinde omhoog.
Tik met uw vinger zodat de luchtbellen omhoog gaan.

Druk zachtjes op de zuiger om de luchtbellen te verwijderen.



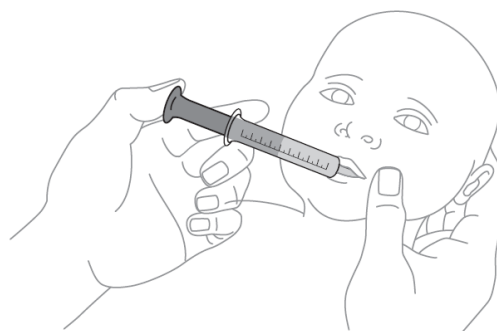
Controleer de hoeveelheid Isentress in de doseerspuit.

Als er minder dan de voorgeschreven dosis in de doseerspuit zit, dan plaatst u het uiteinde van de doseerspuit terug in de Isentressbereiding en trekt u aan de zuiger tot u bij de juiste maatstreep voor de dosis bent.



Stap 12. Geef Isentress aan uw kind.

Plaats het uiteinde van de doseerspuit in de mond van uw kind zodat deze de rechter- of linkerwang raakt.



Druk rustig op de zuiger om de voorgeschreven dosis Isentress te geven. Als uw kind bezwaar maakt, haalt u het uiteinde van de doseerspuit uit de mond en probeert u het opnieuw. Het is belangrijk dat uw kind de hele dosis krijgt (als er een beetje achterblijft in het uiteinde van de doseerspuit is dat niet erg).

BELANGRIJK: Als uw kind niet de hele dosis inneemt of een deel uitspuugt, neem dan contact op met uw arts om te vragen wat u moet doen.

Stap 13. Opruimen

Giet de overgebleven Isentressbereiding in de vuilnisbak.

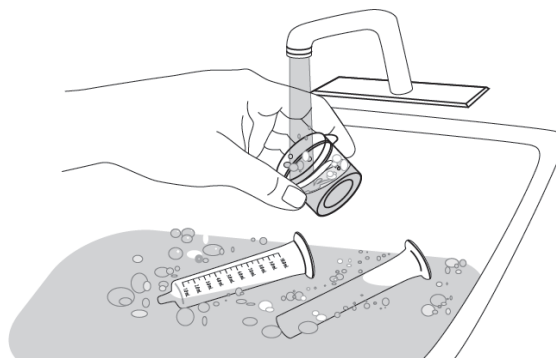
Giet het niet door de gootsteen.

Trek de zuigers uit de doseerspuiten die u heeft gebruikt.

Reinig de doseerspuiten, zuigers en mengbeker met de hand in warm water en afwasmiddel. Gebruik hiervoor geen vaatwasser.

Spoel met water en laat het daarna aan de lucht drogen.

Ruim alles op op een schone, droge plaats.



Hoe bewaar ik Isentress?

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Open geen Isentress-zakjes totdat u klaar bent om een dosis te bereiden.

Zorg ervoor dat u uw doktersafspraken nakomt zodat u altijd weet hoeveel Isentress u moet geven.