ISENTRESS 400 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 400 mg Raltegravir (als Raltegravir-Kalium).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 26,06 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Rosa, ovale Tablette mit der Aufschrift "227" auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ISENTRESS ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern, Kleinkindern und Säuglingen ab 4 Wochen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahrenen Arzt begonnen werden.

Dosierung

ISENTRESS muss in Kombination mit anderen aktiven antiretroviralen Therapien (ARTs) angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung für ISENTRESS beträgt 400 mg (eine Tablette) zweimal täglich.

Kinder und Jugendliche

Bei einem Gewicht von mindestens 25 kg beträgt die empfohlene Dosierung 400 mg (1 Filmtablette) zweimal täglich. Wenn die Patienten nicht in der Lage sind, Tabletten zu schlucken, kann die Gabe der Kautabletten erwogen werden.

ISENTRESS steht für Kinder mit einem Gewicht von mindestens 11 kg auch als Kautablette zur Verfügung; für Kleinkinder und Säuglinge ab 4 Wochen mit einem Gewicht ab 3 kg bis unter 20 kg steht ein Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zur Verfügung. Bitte beachten Sie die weiteren Dosierungsangaben der jeweiligen Fachinformationen für die Kautabletten und das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Die Höchstdosis der Kautablette beträgt 300 mg zweimal täglich.

Da die Darreichungsformen nicht bioäquivalent sind, sollten die 400-mg-Filmtabletten weder durch die Kautabletten noch durch das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ersetzt werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Kautabletten und das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wurden nicht bei HIV-infizierten Jugendlichen (12 bis 18 Jahre) oder Erwachsenen untersucht.

Ältere Patienten

Die Erfahrung bezüglich der Anwendung von Raltegravir bei älteren Patienten ist begrenzt (siehe Abschnitt 5.2). ISENTRESS sollte daher bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Verträglichkeit und Wirksamkeit von Raltegravir sind bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen nicht erwiesen. ISENTRESS sollte daher bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Raltegravir wurden bei Säuglingen unter 4 Wochen nicht untersucht. Es stehen keine Daten zur Verfügung.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

ISENTRESS 400 mg Filmtabletten können unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Die Tabletten sollten weder gekaut, noch zerdrückt oder geteilt werden,da dadurch Änderungen im pharmakokinetischen Profil zu erwarten sind.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die gegenwärtige antiretrovirale Therapie Patienten mit einer HIV-Infektion nicht heilt und dass nicht nachgewiesen wurde, dass sie eine Übertragung von HIV über Kontakt mit Blut verhindert. Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden.

Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Empfehlungen getroffen

werden.
Es wurde eine beträchtliche inter- und intraindividuelle Variabilität in der Pharmakokinetik von Raltegravir beobachtet (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).
Raltegravir besitzt eine relativ niedrige genetische Barriere gegen Resistenz. Deshalb sollte Raltegravir, wann immer dies möglich ist, mit zwei anderen aktiven ARTs angewendet werden, um
die Wahrscheinlichkeit eines virologischen Versagens und die Resistenzentwicklung zu minimieren (siehe Abschnitt 5.1).
Die klinischen Studiendaten über die Anwendung von Raltegravir bei bisher unbehandelten Patienten sind begrenzt auf die Anwendung in Kombination mit zwei Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) (Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat).

Depression

Über Depression, auch mit Suizidgedanken und suizidalem Verhalten, wurde berichtet, insbesondere bei Patienten mit einer Depression oder psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte. Bei Patienten mit einer Depression oder psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Verträglichkeit und Wirksamkeit von Raltegravir sind bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen nicht erwiesen. ISENTRESS sollte daher bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
Patienten mit einer vorbestehenden Funktionsstörung der Leber einschließlich chronischer Hepatitis zeigen während einer antiretroviralen Kombinationstherapie häufiger Veränderungen der Leberfunktion und sollten mit den üblichen Maßnahmen überwacht werden. Falls bei diesen Patienten eine Verschlechterung der Lebererkrankung auftritt, sollte eine Unterbrechung bzw. eine Einstellung der Therapie erwogen werden.
Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und potenziell tödliche hepatische Nebenwirkungen.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis-jiroveci-(früher bekannt als: Pneumocystis-carinii-) Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten.
Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Antazida

Die gleichzeitige Anwendung von ISENTRESS mit aluminium- und magnesiumhaltigen Antazida reduzierte die Plasmaspiegel von Raltegravir. Daher wird die Kombination von ISENTRESS mit aluminium- und/oder magnesiumhaltigen Antazida nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Rifampicin

Bei Kombination von ISENTRESS mit starken Induktoren der Uridin-Diphosphat- Glukuronosyltransferase (UGT) 1A1 (z. B. Rifampicin) ist Vorsicht geboten. Rifampicin reduziert den Plasmaspiegel von Raltegravir, der Einfluss auf die Wirksamkeit von Raltegravir ist nicht bekannt. Wenn eine Kombination mit Rifampicin unvermeidlich ist, kann bei Erwachsenen eine Verdoppelung der Dosis von ISENTRESS in Erwägung gezogen werden. Es liegen keine Daten zu einer Kombination von ISENTRESS und Rifampicin bei Patienten unter 18 Jahren vor (siehe Abschnitt 4.5).

Myopathie und Rhabdomyolyse

Myopathie und Rhabdomyolyse wurden berichtet. Bei Patienten, die bereits eine Myopathie oder Rhabdomyolyse in der Vergangenheit hatten oder prädisponierende Faktoren haben, einschließlich Arzneimitteln, die derartige Erkrankungen hervorrufen können, sollte eine Anwendung mit Vorsicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Schwerwiegende Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche und letale Hautreaktionen wurden bei Patienten berichtet, die ISENTRESS eingenommen hatten, in den meisten Fällen in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die mit diesen Reaktionen einhergehen können. Darunter waren Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom (toxischer epidermaler Nekrolyse). Überempfindlichkeitsreaktionen wurden ebenfalls berichtet und waren durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und manchmal Organfehlfunktionen einschließlich Leber-

versagen gekennzeichnet. ISENTRESS sowie weitere in Betracht kommende Arzneimittel müssen sofort abgesetzt werden, wenn die Patienten Anzeichen schwerer Haut- oder Überempfindlichkeitsreaktionen entwickeln (wie schwerer Hautausschlag oder Ausschlag mit Fieber, allgemeines Unwohlsein, Müdigkeit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsödem, Hepatitis, Eosinophilie, Angioödem; auch andere Symptome sind möglich). Der klinische Zustand und die Leber-Transaminasen sollten überwacht und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Jegliche Verzögerung des Absetzens der Behandlung mit ISENTRESS oder anderer in Betracht kommender Arzneimittel nach dem Beginn eines schweren Hautausschlags kann zu einer lebensbedrohlichen Reaktion führen.

Hautausschlag

Hautausschlag trat bei vorbehandelten Patienten unter Therapieregimen mit ISENTRESS und Darunavir im Vergleich zu Patienten unter ISENTRESS ohne Darunavir oder Darunavir ohne ISENTRESS häufiger auf (siehe Abschnitt 4.8).

Lactose

ISENTRESS Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, einem Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien zeigen, dass Raltegravir kein Substrat der Cytochrom-P450-(CYP)-Enzyme ist, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A nicht hemmt, CYP3A4 nicht induziert und den P-Glykoprotein-vermittelten Transport nicht hemmt.

Auf Basis dieser Daten wird nicht erwartet, dass Raltegravir die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die Substrate dieser Enzyme oder des P-Glykoproteins sind, beeinflusst.

Auf Grundlage von In-vitro- und In-vivo-Studien wird Raltegravir hauptsächlich über den Stoffwechselweg der UGT1A1-vermittelten Glukuronidierung eliminiert.

Obwohl In-vitro-Studien zeigten, dass Raltegravir kein Inhibitor der UDP-Glukuronosyltransferasen (UGTs) 1A1 und 2B7 ist, ließ eine Studie, basierend auf den beobachteten Effekten der Bilirubinglukuronidierung, vermuten, dass eine geringfügige Hemmung der UGT1A1 in-vivo auftreten kann. Die Größenordnung dieses Effekts lässt jedoch das Auftreten von klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich erscheinen.

Es wurde eine beträchtliche inter- und intraindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik von Raltegravir beobachtet. Folgende Information über Wechselwirkungen beruht auf geometrischen Mittelwerten, der Effekt für den individuellen Patienten kann nicht präzise vorhergesagt werden.

Wirkung von Raltegravir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In Wechselwirkungsstudien hatte Raltegravir keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf die Pharmakokinetik von Etravirin, Maraviroc, Tenofovir, hormonellen Kontrazeptiva, Methadon, Midazolam oder Boceprevir.

In einigen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von ISENTRESS und Darunavir zu einer mäßigen Verringerung der Plasmakonzentrationen von Darunavir, der zugrundeliegende Mechanismus ist jedoch nicht bekannt. Die Wirkung von Raltegravir auf die Plasmakonzentrationen von Darunavir ist offenbar nicht klinisch bedeutsam.

Wirkung anderer Mittel auf die Pharmakokinetik von Raltegravir

Da Raltegravir hauptsächlich über UGT1A1 verstoffwechselt wird, sollte eine Kombination von ISENTRESS mit starken Induktoren der UGT1A1 (z.B. Rifampicin) mit Vorsicht durchgeführt werden. Rifampicin erniedrigt die Plasmaspiegel von Raltegravir, der Einfluss auf die Wirksamkeit von Raltegravir ist nicht bekannt. Wenn eine Kombination mit Rifampicin jedoch unvermeidlich ist, kann bei Erwachsenen eine Verdoppelung der Dosis von ISENTRESS in Erwägung gezogen werden. Es liegen keine Daten zu einer Kombination von ISENTRESS und Rifampicin bei Patienten unter 18 Jahren vor (siehe Abschnitt 4.4). Der Einfluss anderer starker Induktoren von arzneimittelmetabolisierenden Enzymen, wie z.B. Phenytoin und Phenobarbital, auf UGT1A1 ist nicht bekannt. Weniger starke Induktoren (z.B. Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Rifabutin, Glukokortikoide, Johanniskraut, Pioglitazon) können mit der empfohlenen Dosis ISENTRESS kombiniert werden.

Eine Kombination von ISENTRESS mit Arzneimitteln, die als starke Inhibitoren der UGT1A1 bekannt sind (z.B. Atazanavir), kann den Plasmaspiegel von Raltegravir erhöhen. Weniger starke Inhibitoren der UGT1A1 (z.B. Indinavir, Saquinavir) können ebenso den Plasmaspiegel von Raltegravir erhöhen, aber im Vergleich zu Atazanavir in geringerem Ausmaß. Darüber hinaus kann Tenofovir den Plasmaspiegel von Raltegravir erhöhen. Der Mechanismus dieser Wirkung ist jedoch nicht bekannt (siehe Tabelle 1). In den klinischen Studien wendete ein großer Teil der Patienten in der optimierten Hintergrundtherapie Atazanavir und/oder Tenofovir an, beides Substanzen, die einen Anstieg des Plasmaspiegels von Raltegravir bewirken.

Das beobachtete Verträglichkeitsprofil bei Patienten unter Atazanavir und/oder Tenofovir war im Allgemeinen dem der Patienten ähnlich, die diese Substanzen nicht verwendeten. Daher ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Kombination von ISENTRESS mit Antazida, die zweiwertige Metallkationen enthalten, kann die Resorption von Raltegravir durch Chelatbildung vermindern und so zu reduzierten Plasmaspiegeln von Raltegravir führen. Die Einnahme aluminium- und magnesiumhaltiger Antazida innerhalb von 6 Stunden vor oder nach Einnahme von ISENTRESS reduzierte die Plasmaspiegel von Raltegravir signifikant. Daher wird die Kombi-

nation aluminium- und/oder magnesiumhaltiger Antazida mit ISENTRESS nicht empfohlen. Die Kombination von ISENTRESS mit einem kalziumcarbonathaltigen Antazidum verminderte die Plasmaspiegel von Raltegravir; diese Interaktion wird jedoch nicht als klinisch relevant erachtet. Daher ist bei einer Kombination von ISENTRESS mit kalziumcarbonathaltigen Antazida keine Dosisanpassung erforderlich.
Die Kombination von ISENTRESS mit anderen Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen (z.B. Omeprazol und Famotidin) kann die Resorptionsrate von Raltegravir erhöhen und zu erhöhten Plasmaspiegeln von Raltegravir führen (siehe Tabelle 1). Das Sicherheitsprofil bei Patienten in Phase-III-Studien, die Protonenpumpenhemmer oder H_2-Antagonisten einnahmen, war vergleichbar mit dem bei Patienten, die diese Antazida nicht einnahmen. Daher ist keine Dosisanpassung bei der Einnahme von Protonenpumpenhemmern oder H_2-Antagonisten erforderlich.
Alle Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Tabelle 1
Pharmakokinetische Interaktionsdaten

Arzneimittel nach Therapiegebiet	***Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)***	***Empfehlungen bezügl. der gleichzeitigen Anwendung***
Antiretrovirale Arzneimittel		
Proteaseinhibitoren (PI)		
Atazanavir/Ritonavir (Raltegravir 400 mg zweimal/ Tag)	Raltegravir AUC ↑ 41% Raltegravir $C_{12\ Std}$ ↑ 77% Raltegravir C_{max} ↑ 24% (UGT1A1-Hemmung)	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS erforderlich.
Tipranavir/Ritonavir (Raltegravir 400 mg zweimal/ Tag)	Raltegravir AUC ↓ 24% Raltegravir $C_{12\ Std}$ ↓ 55% Raltegravir C_{max} ↓ 18% (UGT1A1-Induktion)	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS erforderlich.
Non-Nukleosidale-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)		
Efavirenz (Raltegravir 400 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↓ 36% Raltegravir $C_{12\ Std}$ ↓ 21% Raltegravir C_{max} ↓ 36% (UGT1A1-Induktion)	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS erforderlich.
Etravirin (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 10% Raltegravir $C_{12\ Std}$ ↓ 34% Raltegravir C_{max} ↓ 11% (UGT1A1 Induktion) Etravirin AUC ↑ 10% Etravirin C_{12std} ↑ 17% Etravirin C_{max} ↑ 4%	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder Etravirin erforderlich
Nukleosidale/-tidale-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren		
Tenofovir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 49% Raltegravir C_{12Std} ↑ 3% Raltegravir C_{max} ↑ 64% (Interaktionsmechanismus nicht bekannt) Tenofovir AUC ↓ 10% Tenofovir C_{24Std}↓ 13% Tenofovir C_{max} ↓ 23%	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder Tenofovir-disoproxilfumarat erforderlich.
CCR5 Inhibitoren		
Maraviroc (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 37% Raltegravir C_{12Std} ↓ 28% Raltegravir C_{max} ↓ 33% (Mechanismus der Wech-	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder Maraviroc erforderlich.

	selwirkung nicht bekannt) Maraviroc AUC ↓ 14% Maraviroc C_{12Std} ↓ 10% Maraviroc C_{max} ↓ 21%	
HCV Virostatika		
NS3/4A Protease-Inhibitoren (PI)		
Boceprevir (Raltegravir 400 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↑ 4% Raltegravir C_{12Std} ↓ 25% Raltegravir C_{max} ↑ 11% (Mechanismus der Wechselwirkung nicht bekannt)	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder Boceprevir erforderlich.
Antibiotika		
Antimykobakteriell wirksame Arzneimittel		
Rifampicin (Raltegravir 400 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↓ 40% Raltegravir C_{12Std} ↓ 61% Raltegravir C_{max} ↓ 38% (UGT1A1-Induktion)	Rifampicin erniedrigt den Plasmaspiegel von ISENTRESS. Wenn eine Kombination mit Rifampicin unvermeidlich ist, kann eine Verdoppelung der Dosis von ISENTRESS in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Sedativa		
Midazolam (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Midazolam AUC ↓ 8% Midazolam C_{max} ↑ 3%	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder Midazolam erforderlich. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Raltegravir kein Induktor oder Inhibitor von CYP3A4 ist, daher wird nicht angenommen, dass Raltegravir die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die CYP3A4-Substrate sind, beeinflusst.
Antiulzera		
Metallkationenhaltige Antazida		
Aluminium- und magnesiumhydroxid-haltige Antazida (Raltegravir 400 mg zweimal/ Tag)	Raltegravir AUC ↓ 49% Raltegravir $C_{12\ Std}$ ↓ 63% Raltegravir C_{max} ↓ 44% 2 Stunden vor Raltegravir Raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir $C_{12\ Std}$ ↓ 56% Raltegravir C_{max} ↓ 51% 2 Stunden nach Raltegravir Raltegravir AUC ↓ 30% Raltegravir $C_{12\ Std}$ ↓ 57% Raltegravir C_{max} ↓ 24% 6 Stunden vor Raltegravir Raltegravir AUC ↓ 13% Raltegravir $C_{12\ Std}$ ↓ 50% Raltegravir C_{max} ↓ 10% 6 Stunden nach Raltegravir Raltegravir AUC ↓ 11% Raltegravir $C_{12\ Std}$ ↓ 49%	Aluminium- und magnesiumhaltige Antazida vermindern die Plasmaspiegel von Raltegravir. Die Kombination von, ISENTRESS mit aluminium- und/oder magnesiumhaltigen Antazida wird nicht empfohlen.

	Raltegravir C_{max} ↓ 10% (Chelatbildung der Metallkationen)	
Kalziumcarbonathaltige Antazida (Raltegravir 400 mg zweimal/ Tag)	Raltegravir AUC ↓ 55% Raltegravir $C_{12\ Std}$ ↓ 32% Raltegravir C_{max} ↓ 52% (Chelatbildung der Metallkationen)	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS erforderlich.
H_2-Antagonisten und Protonenpumpenhemmer		
Omeprazol (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 37% Raltegravir $C_{12\ Std}$ ↑ 24% Raltegravir C_{max} ↑ 51% (erhöhte Löslichkeit)	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS erforderlich.
Famotidin (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 44% Raltegravir $C_{12\ Std}$ ↑ 6% Raltegravir C_{max} ↑ 60% (erhöhte Löslichkeit)	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS erforderlich.
Hormonelle Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol Norelgestromin (Raltegravir 400 mg zweimal/ Tag)	Ethinylestradiol AUC ↓ 2% Ethinylestradiol C_{max} ↑ 6% Norelgestromin AUC ↑ 14% Norelgestromin C_{max} ↑ 29%	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder hormonelle Kontrazeptiva (auf Östrogen- und/oder Progesteron-Basis) erforderlich.
Opioid-Analgetika		
Methadon (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Methadon AUC ↔ Methadon C_{max} ↔	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder Methadon erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Raltegravir in der Schwangerschaft vor. Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für die Anwendung beim Menschen ist nicht bekannt. ISENTRESS darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie (Antiretroviral Pregnancy Registry)

Ein Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie wurde zur Überwachung der maternalen bzw. fetalen Daten von Patientinnen, denen versehentlich während ihrer Schwangerschaft ISENTRESS verordnet wurde, eingerichtet. Die Ärzte sind aufgefordert, schwangere Patientinnen in dieses Register einzutragen.

Im Allgemeinen sollten bei der Entscheidung über die Anwendung antiretroviraler Arzneimittel bei der Therapie HIV-infizierter schwangerer Frauen und damit auch bei der Verringerung des Risikos einer vertikalen Übertragung von HIV auf das Neugeborene, Daten aus Tierstudien und klinische Erfahrungen mit schwangeren Frauen in Betracht gezogen werden, wenn die Sicherheit für den Fetus zu beurteilen ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Raltegravir beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Raltegravir geht jedoch in die Milch säugender Ratten über. Bei einer maternalen Dosis von 600 mg/kg/Tag bei Ratten war die mittlere Wirkstoffkonzentration in der Milch ungefähr 3-mal höher als im maternalen Plasma.

Während der Einnahme von ISENTRESS wird Stillen nicht empfohlen. Im Allgemeinen wird empfohlen, dass HIV-infizierte Mütter ihre Säuglinge nicht stillen, um die Übertragung von HIV zu verhindern.

Fertilität

Bei männlichen und weiblichen Ratten, die Dosen bis zu 600 mg/kg/Tag entsprechend der 3-fachen Exposition im Vergleich mit der Exposition bei der empfohlenen humantherapeutischen Dosis erhielten, wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei einigen Patienten wurde unter einem Therapieregime mit ISENTRESS über Schwindel berichtet. Schwindel kann bei einigen Patienten die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von ISENTRESS basiert auf gepoolten Sicherheitsdaten von zwei klinischen Phase-III-

Studien mit vorbehandelten erwachsenen Patienten und einer klinischen Phase-III-Studie mit bisher unbehandelten erwachsenen Patienten. Kopfschmerzen und Übelkeit waren die am häufigsten unter der Therapie berichteten Nebenwirkungen (Häufigkeit von mindestens 5 %).
Immunrekonstitutionssyndrom war die am häufigsten berichtete schwerwiegende Nebenwirkung.
Bei vorbehandelten Patienten wurde in den beiden randomisierten klinischen Studien bei 462 Patienten die empfohlene Dosierung von 400 mg zweimal täglich in Kombination mit einer optimierten Hintergrundtherapie (optimized background therapy, OBT) angewendet im Vergleich zu 237 Patienten, die Plazebo in Kombination mit OBT erhielten.
Während der doppelblinden Behandlung betrug die gesamte Beobachtungsdauer 708 Patientenjahre in der Gruppe mit ISENTRESS 400 mg zweimal täglich und 244 Patientenjahre in der Plazebogruppe.
Bei bisher unbehandelten Patienten wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktivkontrollierten klinischen Studie die empfohlene Dosis von ISENTRESS 400 mg zweimal täglich zusammen mit einer fixen Kombination von Emtricitabin 200 mg (+) Tenofovir 245 mg bei 281 Patienten angewendet. Diese Gruppe wurde verglichen mit 282 Patienten, die Efavirenz (EFV) 600 mg (vor dem Schlafengehen) in Kombination mit Emtricitabin (+) Tenofovir einnahmen. Während der doppelblinden Behandlung betrug in der Gruppe, die ISENTRESS 400 mg zweimal täglich erhielt, die gesamte Beobachtungsdauer 1.104 Patientenjahre, und in der Gruppe, die Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen erhielt, 1.036 Patientenjahre.
In der gepoolten Analyse der vorbehandelten Patienten lagen die Therapieabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei 3,9% unter ISENTRESS + OBT und bei 4,6% unter Plazebo + OBT. Die Therapieabbruchraten bei bisher unbehandelten Patienten aufgrund von unerwünschten Ereignissen lagen bei 5,0% unter ISENTRESS + Emtricitabin + Tenofovir und bei 10,0% unter Efavirenz + Emtricitabin + Tenofovir.
Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen
Unerwünschte Ereignisse, die von den Prüfärzten als im Kausalzusammenhang mit ISENTRESS stehend (allein oder in Kombination mit anderen ART) beurteilt wurden, sind nachfolgend nach Organklassen aufgelistet.
Die Häufigkeiten werden als Häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) definiert.

System-Organklasse	***Häufigkeit***	***Unerwünschte Ereignisse ISENTRESS (allein oder in Kombination mit anderen ART)***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Herpes genitalis, Folliculitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Herpes-Virus-Infektion, Herpes zoster, Influenza, Lymphknotenabszess, Molluscum contagiosum, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Papillom der Haut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Anämie, Eisenmangelanämie, Lymphknotenschmerzen, Lymphadenopathie, Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Immunrekonstitutionssyndrom, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetitminderung
	Gelegentlich	Kachexie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Hyperphagie, gesteigerter Appetit, Polydipsie, Störung der Körperfettverteilung
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	verändertes Träumen, Insomnie, Alpträume, Verhaltensstörung, Depression
	Gelegentlich	psychische Störungen, Suizidversuch, Angst, Verwirrtheit, Niedergeschlagenheit, schwere Depression, Durchschlafstörungen, Stimmungsveränderungen, Panikattacken, Schlafstörungen, Suizidgedanken, suizidales Verhalten (insbesondere bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen, psychomotorische Hyperaktivität
	Gelegentlich	Amnesie, Karpaltunnelsyndrom, kognitive Störung, Aufmerksamkeitsstörung, Lagerungsschwindel, Dysgeusie, Hypersomnie, Hypästhesie; Lethargie, Gedächtnisstörungen, Migräne, periphere Neuropathie, Parästhesie, Somnolenz, Spannungskopfschmerz, Tremor, schlechter Schlaf

Augenerkrankungen	Gelegentlich	Beeinträchtigung des Sehvermögens
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Vertigo
	Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen, Sinusbradykardie, ventrikuläre Extrasystolen
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hitzewallungen, Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dysphonie, Nasenbluten, verstopfte Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	aufgetriebenes Abdomen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie
	Gelegentlich	Gastritis, Bauchbeschwerden, Schmerzen im Oberbauch, Druckempfindlichkeit im Oberbauch, Beschwerden im Anorektalbereich, Obstipation, Mundtrockenheit, Beschwerden im Oberbauch, erosive Entzündung des Zwölffingerdarms, Aufstoßen, gastroösophageale Refluxkrankheit, Zahnfleischentzündung, Glossitis, Schluckbeschwerden, akute Pankreatitis, Magengeschwür, rektale Hämorrhagie
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatitis, Verfettung der Leber; Alkohol-Hepatitis, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag
	Gelegentlich	Akne, Alopezie, akneiforme Dermatitis, Hauttrockenheit, Erythem, Schwund des Fettgewebes im Gesichtsbereich, Hyperhidrose, Lipoatrophie, erworbene Lipodystrophie, Lipohypertrophie, Nachtschweiß, Prurigo, Pruritus, generalisierter Juckreiz, makulärer Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, juckender Hautausschlag, Hautläsionen, Urtikaria, Xerodermie, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Arthralgie, Arthritis, Rückenschmerzen, Flankenschmerz, muskuloskeletale Schmerzen, Myalgie, Nackenschmerzen, Osteopenie, Schmerzen in den Extremitäten, Sehnenentzündung, Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Nierenversagen, Nephritis, Nephrolithiasis, Nykturie, Nierenzysten; Nierenfunktionsstörungen, tubulointerstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Erektile Dysfunktion, Gynäkomastie, menopausale Symptome
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, Schwächegefühl, Fieber
	Gelegentlich	Beschwerden im Brustkorb, Schüttelfrost, Gesichtsödem, Zunahme des Körperfetts, Nervosität, Unwohlsein, submandibuläre Raumforderung, peripheres Ödem, Schmerzen
Untersuchungen	Häufig	Erhöhungen von ALT und AST, atypische Lymphozyten, Hypertriglyzeridämie, Erhöhung der Lipase; Erhöhung der Pankreas Amylase im Blut
	Gelegentlich	Neutropenie (Erniedrigung der absoluten Zellzahl), Erhöhung der alkalischen Phosphatase, Erniedrigung des Serum-Albumins, Erhöhung der Serum-Amylase, Erhöhung des Serum-Bilirubins, Erhöhung des Serum-Cholesterins, Erhöhung des Serum-Kreatinins, Erhöhung des Blutglucosespiegels, Erhöhung des Blutharnstoffstickstoffs, Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase, Erhöhung des Nüchternblutglucosespiegels, Glucose im Urin, erhöhtes HDL, INR (international normalized ratio) erhöht, erhöhtes LDL, Thrombopenie, Blut im Urin, Zunahme des Bauchumfangs, Gewichtszunahme, Leukopenie
Verletzung, Vergiftung und	Gelegentlich	versehentliche Überdosis

durch Eingriffe bedingte Komplikationen		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei vorbehandelten und bisher unbehandelten Patienten wurde unter ISENTRESS in Verbindung mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen über Krebserkrankungen berichtet. Die Arten und Häufigkeiten bestimmter Krebserkrankungen entsprachen denjenigen, die in einer hochgradig immundefizienten Population zu erwarten sind. Das Risiko, ein Karzinom zu entwickeln, war in diesen Studien in den Gruppen unter ISENTRESS und in den Gruppen unter Vergleichsmedikation ähnlich.

Laborwertabweichungen der Kreatinkinase (Grad 2 bis Grad 4) wurden bei Probanden unter ISENTRESS berichtet. Myopathie und Rhabdomyolyse wurden berichtet. Bei Patienten, die bereits eine Myopathie oder Rhabdomyolyse in der Vergangenheit hatten oder prädisponierende Faktoren haben, einschließlich Arzneimittel, die derartige Erkrankungen hervorrufen können, sollte eine Anwendung mit Vorsicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitbehandlung mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit dieser Ereignisse ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Unter folgenden klinischen Nebenwirkungen trat jeweils mindestens ein schwerwiegendes Ereignis auf: Herpes genitalis, Anämie, Immunrekonstitutionssyndrom, Depression, psychische Störungen, Suizidversuch, Gastritis, Hepatitis, Nierenversagen, versehentliche Überdosis.

In klinischen Studien wurde Hautausschlag, ungeachtet der Kausalität, bei vorbehandelten Patienten häufiger unter Therapieregimen mit ISENTRESS und Darunavir als unter solchen mit ISENTRESS ohne Darunavir oder solchen mit Darunavir ohne ISENTRESS beobachtet. Hautausschlag, der vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt erachtet wurde, trat in ähnlicher Häufigkeit auf. Expositionsadjustiert betrugen die Häufigkeiten von Hautausschlag (jeglicher Kausalität) 10,9 und 4,2 bzw. 3,8 pro 100 Patientenjahre; von arzneimittelbedingtem Hautausschlag 2,4 und 1,1 bzw. 2,3 pro 100 Patientenjahre. Die in klinischen Studien beobachteten Hautausschläge waren leicht bis mittelgradig und führten nicht zum Therapieabbruch (siehe Abschnitt 4.4).

Mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus koinfizierte Patienten

In Phase-III-Studien wurden vorbehandelte Patienten (n = 114/699 oder 16%; HBV = 6%, HCV = 9%, HBV + HCV = 1%) und bisher unbehandelte Patienten (n = 34/563 oder 6%; HBV = 4%, HCV = 2%, HBV + HCV = 0,2%) mit chronischer (aber nicht akuter) aktiver Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion unter der Voraussetzung zugelassen, dass die Basisleberfunktionstests nicht den 5-fachen oberen Normwert überschritten.

Im Allgemeinen entsprach das Verträglichkeitsprofil von ISENTRESS bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis C-Virus-Koinfektion dem der Patienten ohne Hepatitis-B und/oder Hepatitis C-Virus-Koinfektion, obwohl die Raten von ALT- und AST-Abweichungen in der Untergruppe mit Hepatitis-B und/oder Hepatitis C-Virus-Koinfektion in beiden Behandlungsgruppen etwas höher waren. Bei vorbehandelten Patienten traten nach 96 Wochen Laborwertabweichungen Grad 2 oder höher, die eine Verschlechterung der Ausgangswerte von AST, ALT oder Gesamt-Bilirubin darstellen, bei 29%, 34% bzw. 13% der mit ISENTRESS behandelten koinfizierten Patienten auf, im Vergleich zu 11%, 10% und 9% aller anderen mit ISENTRESS behandelten Patienten. Bei bisher unbehandelten Patienten traten nach 240 Wochen Laborwertabweichungen (Grad 2 oder höher), die eine Grad-Verschlechterung der Ausgangswerte von AST, ALT oder Gesamt-Bilirubin darstellen, bei 22%, 44% bzw. 17% der mit ISENTRESS behandelten koinfizierten Patienten auf, im Vergleich zu 13%, 13% und 5% aller anderen mit ISENTRESS behandelten Patienten.

Folgende Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung festgestellt, aber nicht als arzneimittelbedingt im Rahmen randomisierter, kontrollierter klinischer Phase-III-Studien (Protokolle 018, 019 und 021) berichtet: Thrombozytopenie, Suizidgedanken, suizidales Verhalten (insbesondere bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte), Leberversagen, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Rhabdomyolyse.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche von 2 bis 18 Jahren

Raltegravir wurde in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei 126 antiretroviral vorbehandelten HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren in der IMPAACT-Studie (Protokoll P1066) untersucht (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Von den 126 Patienten erhielten 96 ISENTRESS in der empfohlenen Dosierung.

Bei diesen 96 Kindern und Jugendlichen waren arzneimittelbedingte Nebenwirkungen bis Woche 48 in Häufigkeit, Art und Schweregrad vergleichbar mit denen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden.

Bei einem Patienten kam es zu psychomotorischer Hyperaktivität (Grad 3), Verhaltensstörung und Schlaflosigkeit als arzneimittelbedingte klinische Ereignisse; ein Patient erlitt einen arzneimittelbedingten schwerwie-

genden allergischen Hautausschlag (Grad 2).
Bei einem Patienten kam es zu arzneimittelbedingten Laborwertabweichungen von AST (Grad 4) und ALT (Grad 3), die als schwerwiegend eingestuft wurden.

Kleinkinder und Säuglinge von 4 Wochen bis unter 2 Jahren

Raltegravir wurde auch bei 26 HIV-1-infizierten Kleinkindern und Säuglingen, die zwischen 4 Wochen und bis zu 2 Jahre alt waren, in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen in der IMPAACT-Studie (Protokoll P1066) untersucht (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).
Bei diesen 26 Säuglingen und Kleinkindern waren arzneimittelbedingte Nebenwirkungen bis Woche 48 in Häufigkeit, Art und Schweregrad vergleichbar mit denen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden.
Bei einem Patienten kam es zu einem allergischen, arzneimittelbedingten Hautausschlag (Grad 3), der zum Therapieabbruch führte.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Behandlung einer Überdosierung mit ISENTRESS ist keine spezifische Information verfügbar.
Im Fall einer Überdosierung ist es ratsam, unterstützende Standardmaßnahmen zu ergreifen, z.B. nicht resorbiertes Material aus dem Magen-Darm-Trakt zu entfernen, klinische Überwachungsmaßnahmen zu ergreifen (einschließlich eines Elektrokardiogramms) und, falls notwendig, eine unterstützende Standardtherapie einzuleiten. Es sollte in Betracht gezogen werden, dass Raltegravir zur klinischen Anwendung als Kaliumsalz vorliegt. Das Ausmaß der Dialysierbarkeit von Raltegravir ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung, andere antivirale Arzneimittel.
ATC-Code: J05AX08.

Wirkungsmechanismus

Raltegravir ist ein Integrase-Strangtransfer-Inhibitor mit Wirkung gegen das Humane Immundefizienzvirus (HIV-1).
Raltegravir hemmt die katalytische Aktivität der Integrase, einem HIV-kodierten Enzym, das zur Virusreplikation erforderlich ist. Die Hemmung der Integrase verhindert die kovalente Insertion oder Integration des HIV-Genoms in das Wirtszellgenom.
Verläuft die Integration des HIV-Genoms nicht erfolgreich, unterbleibt die Steuerung der Produktion neuer infektiöser Viruspartikel, daher verhindert die Hemmung der Integration das Ausbreiten der Virusinfektion.

Antivirale Aktivität in vitro

In humanen T-Lymphozytenkulturen, die mit der zelllinienadaptierten HIV-1-Variante H9IIIB infiziert waren, bewirkte Raltegravir in Konzentrationen von 31 $\pm$ 20 nM eine 95%ige Hemmung (IC_{95}) der HIV-1-Replikation gegenüber einer entsprechend infizierten, unbehandelten Kultur. Darüber hinaus hemmte Raltegravir die Virusreplikation in Kulturen mitogenaktivierter humaner mononukleärer Zellen aus dem peripheren Blut, die mit unterschiedlichen klinischen HIV-1-Primärisolaten infiziert waren, darunter auch Isolate von 5 Nicht-B-Untertypen und Isolaten, die gegen Inhibitoren der Reversen Transkriptase und gegen Proteaseinhibitoren resistent waren. In einem Einzel-Zyklus-Assay inhibierte Raltegravir eine Infektion von 23 HIV-Isolaten, unter diesen waren 5 Nicht-B-Untertypen und 5 zirkulierende rekombinante Formen mit IC_{50}-Werten zwischen 5 und 12 nM vertreten.

Resistenz

Die meisten Virusisolate von Patienten, die auf die Therapie mit Raltegravir nicht ansprachen, waren aufgrund von zwei oder mehr Mutationen hochresistent gegen Raltegravir.
Die meisten hatten eine charakteristische Veränderung bei Aminosäure 155 (N155 Austausch durch H), Aminosäure 148 (Q148 Austausch durch H, K oder R), oder Aminosäure 143 (Y143 Austausch durch H, C oder R), zusammen mit einer oder mehreren weiteren Mutationen der Integrase (z.B. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Die charakteristischen Mutationen setzen die virale Empfindlichkeit gegenüber Raltegravir herab, und zusätzliche andere Mutationen führten zu einer weiteren Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Raltegravir. Eine niedrige Ausgangsviruslast und die Anwendung anderer aktiver antiretroviraler Arzneimittel gehörten zu den Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung reduzierten.
Mutationen, die zu einer Resistenz gegen Raltegravir führen, bedingen im Allgemeinen auch eine Resistenz gegen den Integrase-Strangtransfer-Inhibitor Elvitegravir. Mutationen bei Aminosäure 143 führen eher zu einer Resistenz gegen Raltegravir als gegen Elvitegravir; Mutationen bei E92Q führen eher zu einer Resistenz gegen Elvitegravir als gegen Raltegravir. Viren mit einer Mutation bei Aminosäure 148 sowie einer oder mehreren weiteren Mutationen, die zur Resistenz gegen Raltegravir führen, können ebenso eine klinisch

relevante Resistenz gegen Dolutegravir aufweisen.

Klinische Erfahrung

Die Wirksamkeit von ISENTRESS wurde nachgewiesen auf Basis der Analyse der 96-Wochen-Daten aus zwei randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studien (BENCHMRK 1 und BENCHMRK 2, Protokolle 018 und 019) bei antiretroviral-vorbehandelten HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten und der Analyse der 240-Wochen-Daten einer randomisierten doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie (STARTMRK, Protokoll 021) bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV- 1-infizierten erwachsenen Patienten.

Wirksamkeit

Vorbehandelte erwachsene Patienten

BENCHMRK 1 und BENCHMRK 2 (multizentrische, doppelblinde, randomisierte und plazebokontrollierte Studien) prüften die Verträglichkeit und die antiretrovirale Wirksamkeit von ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag vs. Plazebo in Kombination mit einer optimierten Hintergrundtherapie (OBT) bei HIV-infizierten Patienten ab 16 Jahren mit nachgewiesener Resistenz gegen jeweils mindestens ein Arzneimittel aus drei verschiedenen Klassen antiretroviraler Arzneimittel (NRTIs, NNRTIs, PIs). Die OBT für den einzelnen Patienten wurde durch den Prüfarzt vor der Randomisierung anhand der jeweiligen Therapiegeschichte des Patienten sowie der eingangs durchgeführten genotypischen und phänotypischen Resistenztests bestimmt.

Demografische Merkmale (Geschlecht, Alter und ethnische Zugehörigkeit) sowie Ausgangswerte der Patienten waren bei den Gruppen unter ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag und unter Plazebo vergleichbar. Die Patienten waren zuvor im Mittel (Median) 10 Jahre mit im Mittel (Median) 12 antiretroviralen Arzneimitteln behandelt worden. Bei der optimierten Hintergrundtherapie wurden im Mittel (Median) 4 antiretrovirale Therapien (ARTs) angewandt.

Ergebnisse der 48-Wochen- und 96-Wochen-Analysen

Die dauerhaften Ergebnisse (48-Wochen- und 96-Wochen) aus den gepoolten Daten der Studien BENCHMRK 1 und BENCHMRK 2 für Patienten mit der empfohlenen Dosis von ISENTRESS von 400 mg zweimal/Tag sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

Ergebnisse für die Wirksamkeit in den Wochen 48 und 96

BENCHMRK 1 und 2 gepoolt	***48 Wochen***		***96 Wochen***	
Parameter	***ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)***	***Plazebo+OBT (N = 237)***	***ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)***	***Plazebo+OBT (N = 237)***
Prozent HIV-RNA <400 Kopien/ml (95% KI)				
Alle Patienten†	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Ausgangswert‡				
HIV-RNA >100.000 Kopien/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤100.000 Kopien/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD_4-Zellzahl ≤50 Zellen/mm^3	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
>50 und ≤200 Zellen/mm^3	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
>200 Zellen/mm^3	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Empfindlichkeitsscore (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 und darüber	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Prozent HIV-RNA <50 Kopien/ml (95% KI)				
Alle Patienten†	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Ausgangswert ‡				
HIV-RNA >100.000 Kopien/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤100,000 Kopien/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD_4-Zellzahl ≤50 Zellen/mm^3	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
>50 und ≤200 Zellen/mm^3	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
>200 Zellen/mm^3	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Empfindlichkeitsscore (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 und darüber	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

Mittlere Änderung CD_4-Zellzahl (95% KI), Zellen/mm³				
Alle Patienten‡	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Ausgangswert ‡				
HIV-RNA >100.000 Kopien/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤100.000 Kopien/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD_4-Zellzahl ≤50 Zellen/mm³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
>50 und ≤200 Zellen/mm³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
>200 Zellen/mm³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Empfindlichkeitsscore (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 und darüber	125 (105, 144)	76 (48,103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Abbruch gilt als Nichtansprechen: Patienten, die vorzeitig die Behandlung abbrachen, wurden als nicht auf die Therapie ansprechend gewertet. Aufgeführt sind die Anzahl (%) der auf die Therapie ansprechenden Patienten und das entsprechende 95%-Konfidenzintervall.
‡ Für die Analyse der prognostischen Faktoren wurden die Prozentwerte der virologischen Versagen bei unter 400 und 50 Kopien HIV-RNA/ml verwendet. Ebenso wurden bei virologischem Versagen zur Berechnung der mittleren Werte der Veränderung der CD_4-Zellzahlen die Ausgangswerte der CD_4-Zellzahlen verwendet.
§ Der genotypische Empfindlichkeitsscore (GSS) wurde definiert als die Gesamtheit oraler ARTs in der optimierten Hintergrundtherapie (OBT), gegenüber denen das Virusisolat eines Patienten genotypische Empfindlichkeit - basierend auf dem genotypischen Resistenztest - zeigte. Enfuvirtid-Anwendung in der OBT bei Enfuvirtid-naïven Patienten wurde als ein aktiver Wirkstoff der OBT gewertet. Ähnlich wurde Darunavir-Anwendung in der OBT bei Darunavir-naïven Patienten als ein aktiver Wirkstoff der OBT gewertet.

Raltegravir erzielte ein virologisches Ansprechen entsprechend HIV-RNA <50 Kopien/ml bei 61,7% der Patienten in Woche 16, bei 62,1% in Woche 48 und bei 57,0% in Woche 96 (wobei Therapieabbrecher im Sinne einer erfolglosen Behandlung gewertet wurden). Einige Patienten erlitten zwischen Woche 16 und Woche 96 einen Wiederanstieg der Viruslast. Mit virologischem Versagen einhergehende Faktoren umfassen eine hohe Ausgangs-Viruslast und eine Hintergrundtherapie (OBT), die nicht mindestens einen potenten aktiven Wirkstoff enthielt.

Umstellung auf Raltegravir

Die SWITCHMRK 1 & 2 (Protokolle 032 & 033) Studien bewerteten HIV-infizierte Patienten unter Suppressionstherapie (Screening auf HIV RNA <50 Kopien/ml; stabiles Regime >3 Monate) mit Lopinavir 200 mg (+) Ritonavir 50 mg 2 Tabletten zweimal/Tag plus mindestens 2 Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und randomisierten diese 1:1 auf eine Weiterführung mit Lopinavir (+) Ritonavir 2 Tabletten zweimal/Tag (n=174 bzw. n= 178,) oder den Ersatz von Lopinavir (+) Ritonavir durch Raltegravir 400 mg zweimal/Tag (n=174 bzw. n=176). Patienten mit einem virologischen Versagen in der Anamnese wurden nicht ausgeschlossen und die Anzahl früherer antiretroviraler Therapien war nicht beschränkt.
Diese Studien wurden nach der ersten Wirksamkeitsanalyse in Woche 24 abgebrochen, da sie eine Nicht-Unterlegenheit von Raltegravir gegenüber Lopinavir (+) Ritonavir nicht belegen konnten.
In beiden Studien war in Woche 24 eine Suppression der HIV-RNA auf weniger als 50 Kopien/ml bei 84,4% der Raltegravirgruppe gegenüber 90,6% der Lopinavir (+) Ritonavirgruppe, (Abbruch = Versagen) erreicht worden. Siehe Abschnitt 4.4 hinsichtlich der Notwendigkeit, Raltegravir mit zwei anderen Wirkstoffen anzuwenden.

Bisher unbehandelte erwachsene Patienten

STARTMRK (multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie) bewertete die Sicherheit und antiretrovirale Wirksamkeit von ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag gegenüber Efavirenz 600 mg (vor dem Schlafengehen) in Kombination mit Emtricitabin (+) Tenofovir bei bisher unbehandelten HIV-infizierten Patienten mit HIV-RNA >5000 Kopien/ml. Die Randomisierung wurde stratifiziert durch das Screening des HIV-RNA-Spiegels (≤50000 Kopien/ml und >50000 Kopien/ml) und den Hepatitis-B oder -C-Status (positiv oder negativ).
Demografische Merkmale (Geschlecht, Alter und ethnische Zugehörigkeit) sowie Ausgangswerte waren bei den Gruppen unter ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag und Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen vergleichbar.

Ergebnisse der 48-Wochen und 240-Wochen-Analysen

Bezogen auf den primären Wirksamkeitsendpunkt lag der Anteil (%) der Patienten, die einen HIV-RNA-Wert von <50 Kopien/ml in Woche 48 erreichten in der Gruppe der Patienten, die ISENTRESS erhielten, bei 241/280 (86,1%), und in der Gruppe, die Efavirenz erhielten, bei 230/281 (81,9%). Der Behandlungsunterschied (ISENTRESS – Efavirenz) betrug 4,2 % zugunsten von ISENTRESS mit einem 95%-igen Konfiden-

zintervall (KI) von (-1,9; 10,3) und zeigte, dass ISENTRESS gegenüber Efavirenz nicht unterlegen ist (p-Wert der Nicht-Unterlegenheit <0,001). In Woche 240 betrug der Behandlungsunterschied (ISENTRESS – Efavirenz) 9,5% mit einem 95%-igen KI von (1,7; 17,3). Die Ergebnisse nach 48 und 240 Wochen der STARTMRK-Studie für Patienten, die mit der empfohlenen Dosis von ISENTRESS von 400 mg zweimal/Tag behandelt wurden, sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Ergebnisse für die Wirksamkeit in Woche 48 und 240

STARTMRK-Studie	***48 Wochen***		***240 Wochen***	
Parameter	***ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag (N = 281)***	***Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)***	***ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag (N = 281)***	***Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)***
Prozent HIV-RNA <50 Kopien/ml (95% KI)				
Alle Patienten†	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Ausgangswert‡				
HIV-RNA >100.000 Kopien/ ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤100.000 Kopien/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD_4-Zellzahl ≤50 Zellen/mm3	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
>50 und ≤200 Zellen/mm3	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
>200 Zellen/mm3	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Viraler Subtyp Stamm B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Stamm Non-B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Mittlere Änderung d. CD_4-Zellzahl (95% KI), Zellen/ mm3				
Alle Patienten‡	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Ausgangswert‡				
HIV-RNA >100.000 Kopien/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤100.000 Kopien/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD_4-Zellzahl ≤50 Zellen/mm3	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
>50 und ≤200 Zellen/mm3	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
>200 Zellen/mm3	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Viraler Subtyp Stamm B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Stamm Non-B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Abbruch gilt als Nichtansprechen: Patienten, die vorzeitig die Behandlung abbrachen, wurden als nicht auf die Therapie ansprechend gewertet. Aufgeführt sind die Anzahl (%) der auf die Therapie ansprechenden Patienten und das entsprechende 95-%-Konfidenzintervall (KI).

‡ Für die Analyse der prognostischen Faktoren wurden die Prozentwerte der virologischen Versagen bei unter 50 und 400 Kopien verwendet. Ebenso wurden bei virologischem Versagen zur Berechnung der mittleren Werte der Veränderung der CD4-Zellzahlen die Ausgangswerte verwendet.

Hinweis: Die Analyse beruht auf allen zur Verfügung stehenden Daten.

ISENTRESS und Efavirenz wurden mit Entricitabin (+) Tenofovir angewendet.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche von 2 bis 18 Jahren

IMPAACT P1066 ist eine offene multizentrische Phase-I/II-Studie zur Untersuchung des pharmakokinetischen Profils, der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Raltegravir bei HIV-infizierten Kindern. In diese Studie wurden 126 vorbehandelte Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren aufgenommen. Die Patienten wurden nach Alter stratifiziert, wobei zunächst Jugendliche, dann nach und nach jüngere Kinder eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten entweder die Darreichungsform der 400-mg-Filmtablette (6 bis 18 Jahre) oder die der Kautablette (2 bis unter 12 Jahre). Raltegravir wurde mit einer optimierten Hintergrundtherapie (optimized background therapy, OBT) angewendet.

Die initiale Phase der Dosisfindung umfasste auch eine umfangreiche pharmakokinetische Untersuchung. Die Auswahl der Dosis richtete sich nach dem Erreichen ähnlicher Expositionsspiegel und Mindestkonzentrationen von Raltegravir wie bei Erwachsenen sowie einer akzeptablen Kurzzeit- sicherheit. Nach der Dosisfindung wurden weitere Patienten eingeschlossen, um Langzeitsicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit zu bewerten. Von den 126 Patienten erhielten 96 ISENTRESS in der empfohlenen Dosierung (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 4 Ausgangsmerkmale und Ergebnisse für die Wirksamkeit nach 24 und 48 Wochen in IMPAACT (P1066)
(Alter von 2 bis 18 Jahren)

Parameter	***Population unter finaler Dosis***

	N = 96	
Demographie		
Alter (Jahre), median [Bereich]	13 [2 – 18]	
Männlich	49%	
Ethnische Zugehörigkeit		
Kaukasisch	34%	
Schwarz	59%	
Ausgangswerte		
Plasma-HIV-1 RNA (log_{10} Kopien/ml), Mittelwert [Bereich]	4,3 [2,7 – 6]	
CD_4-Zellzahl (Zellen/mm^3), median [Bereich]	481 [0 – 2361]	
CD_4-Zellanteil (%), median [Bereich]	23,3% [0 – 44]	
HIV-1-RNA >100.000 Kopien/ml	8%	
CDC HIV-Kategorie B oder C	59%	
Vorherige Behandlung mit ART nach Klasse		
NNRTI	78%	
PI	83%	
	Woche 24	***Woche 48***
Ansprechen		
Senkung HIV-RNA vom Ausgangswert ≥log_{10} oder <400 Kopien/ml	72%	79%
HIV-RNA <50 Kopien/ml	54%	57%
Mittlerer CD_4-Anstieg (%) vom Ausgangswert	119 Zellen/mm^3 (3,8%)	156 Zellen/mm^3 (4,6%)

Kleinkinder und Säuglinge von 4 Wochen bis unter 2 Jahren

In die IMPAACT-Studie (Protokoll P1066) wurden auch HIV-1-infizierte Kleinkinder und Säuglinge eingeschlossen, die mindestens 4 Wochen alt, aber jünger als 2 Jahre waren. Sie waren antiretroviral vorbehandelt, entweder präventiv, um eine Übertragung von der Mutter zur verhindern (prevention of mother to child transmission, PMTCT), und/oder mit einer antiretroviralen Kombination zur Therapie einer HIV-Infektion.

Raltegravir wurde als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen unabhängig von der Nahrungsaufnahme in Kombination mit einer OBT gegeben, die bei zwei Drittel der Patienten Lopinavir und Ritonavir enthielt.

Tabelle 5 Ausgangsmerkmale und Ergebnisse für die Wirksamkeit nach 24 und 48 Wochen in IMPAACT (P1066)
(Alter von 4 Wochen bis unter 2 Jahren)

Parameter	***N = 26***	
Demographie		
Alter (Wochen), median [Bereich]	28 [4 – 100]	
Männlich	65%	
Ethnische Zugehörigkeit		
Kaukasisch	8%	
Schwarz	85%	
Ausgangswerte		
Plasma-HIV-1 RNA (log_{10} Kopien/ml), Mittelwert [Bereich]	5,7 [3,1 – 7]	
CD4-Zellzahl (Zellen/mm^3), median [Bereich]	1.400 [131 – 3.648]	
CD4-Zellanteil (%), median [Bereich]	18,6% [3,3 – 39,3]	
HIV-1-RNA > 100.000 Kopien/ml	69%	
CDC HIV-Kategorie B oder C	23%	
Vorherige Behandlung mit ART nach Klasse		
NNRTI	73%	
NRTI	46%	
PI	19%	
	Woche 24	***Woche 48***
Ansprechen		
Senkung HIV-RNA vom Ausgangswert ≥1 log_{10} oder < 400 Kopien/ml	91%	85%
HIV-RNA < 50 Kopien/ml	43%	53%
Mittlerer CD_4-Anstieg (%) vom Ausgangswert	500 Zellen/mm^3 (7,5%)	492 Zellen/mm^3 (7,8%)
Virologisches Versagen	***Woche 24***	***Woche 48***
Nichtansprechen	0	0

Rückfall	0	4
Anzahl mit verfügbarem Genotyp*	0	2

* Ein Patient hatte eine Mutation an Position 155.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat dem Zulassungsinhaber von ISENTRESS eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der HIV-Infektion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Wie bei gesunden Probanden nach Anwendung einer oralen Einzeldosis Raltegravir im nüchternen Zustand festgestellt wurde, wird Raltegravir mit einer t_{max} von ca. 3 Stunden rasch resorbiert. AUC und C_{max} von Raltegravir steigen im Bereich zwischen 100 mg und 1600 mg dosisproportional an. Die $C_{12\ Std}$ von Raltegravir steigt im Bereich zwischen 100 und 800 mg dosisproportional, im Bereich zwischen 100 mg und 1600 mg etwas schwächer als dosisproportional an. Bei Patienten wurde diese Dosisproportionalität nicht ermittelt.

Bei zweimal täglicher Anwendung wird der pharmakokinetische Steady-State-Zustand rasch – etwa innerhalb der ersten 2 Tage der Einnahme – erreicht. AUC und C_{max} zeigen nur eine geringe bis gar keine Akkumulation, für $C_{12\ Std}$ liegen Hinweise auf eine geringfügige Akkumulation vor. Die absolute Bioverfügbarkeit von Raltegravir wurde nicht bestimmt.

ISENTRESS kann zusammen mit oder ohne Mahlzeiten eingenommen werden. In den entscheidenden Studien zur Verträglichkeit und Wirksamkeit wurde Raltegravir bei HIV-positiven Patienten ohne Berücksichtigung der Mahlzeiten eingenommen.

Die Einnahme von mehreren Dosen Raltegravir nach einer mäßig fettreichen Mahlzeit beeinflusste die AUC von Raltegravir mit einem klinisch nicht bedeutsamen Anstieg um 13% im Vergleich zur Nüchterneinnahme. Die Raltegravir $C_{12\ Std}$ war nach einer mäßig fettreichen Mahlzeit um 66% höher und die C_{max} um 5% höher verglichen mit der Einnahme im Nüchternzustand.

Die Einnahme von Raltegravir nach einer sehr fettreichen Mahlzeit erhöhte die AUC und die C_{max} um das ca. Zweifache und erhöhte die $C_{12\ Std}$ um das 4,1fache.

Die Einnahme von Raltegravir nach einer fettarmen Mahlzeit erniedrigte die AUC und die C_{max} um 46% bzw. um 52%, die $C_{12\ Std}$ blieb im Wesentlichen unverändert. Eine Nahrungsaufnahme scheint die pharmakokinetische Variabilität im Vergleich zum Nüchternzustand zu erhöhen.

Im Allgemeinen wurde eine beträchtliche Variabilität in der Pharmakokinetik von Raltegravir beobachtet. Für die beobachtete $C_{12\ Std}$ in BENCHMRK 1 und 2 war der Variationskoeffizient (CV) der interindividuellen Variabilität = 212% und der CV der intraindividuellen Variabilität = 122%. Ursachen der Variabilität können Unterschiede in der Kombination mit Mahlzeiten und den Begleitmedikationen sein.

Verteilung

Raltegravir wird im Konzentrationsbereich zwischen 2 und 10 µM zu annähernd 83% an humane Plasmaproteine gebunden.

Bei Ratten war Raltegravir leicht plazentagängig, passierte die Blut-Hirn-Schranke jedoch nicht in nennenswertem Umfang.

In zwei Studien war Raltegravir bei HIV-1 infizierten Patienten, die 400 mg Raltegravir zweimal täglich erhielten, leicht im Liquor cerebrospinalis nachzuweisen. In der ersten Studie (n=18) betrug die mediane Konzentration im Liquor cerebrospinalis 5,8% (Bereich von 1% bis 53,5%) der entsprechenden Plasmakonzentration. In der zweiten Studie (n=16) betrug die mediane Konzentration im Liquor cerebrospinalis 3% (Bereich von 1% bis 61%) der entsprechenden Plasmakonzentration. Diese medianen Anteile liegen etwa 3-6fach niedriger als der Anteil freien Raltegravirs im Plasma.

Biotransformation und Elimination

Die apparente terminale Halbwertszeit beträgt ca. 9 Stunden, mit einer kürzeren α-Phase-Halbwertszeit (~1 Stunde), die sehr stark die AUC bedingt.

Nach Anwendung einer oralen Dosis von radioaktiv markiertem Raltegravir wurden ca. 51% bzw. 32% der Dosis in Fäzes bzw. Urin ausgeschieden. In den Fäzes wurde ausschließlich Raltegravir nachgewiesen, das vermutlich hauptsächlich aus der Hydrolyse des mit der Galle sezernierten Raltegravir-Glukuronids stammt, wie bei den präklinisch untersuchten Spezies beobachtet wurde. Im Urin wurden die beiden Komponenten Raltegravir und Raltegravir-Glukuronid nachgewiesen, die 9% bzw. 23% der angewendeten Dosis entsprachen. Ungefähr 70% der gesamten Radioaktivität fielen auf Raltegravir als wichtigste zirkulierende Substanz; die übrige Radioaktivität im Plasma fiel auf Raltegravir-Glukuronid.

Studien mit Isoform-selektiven chemischen Hemmsubstanzen und cDNA-exprimierten UDP-Glukuronosyltransferasen (UGT) zeigen, dass UGT1A1 das hauptsächlich für die Bildung von Raltegravir-Glukuronid verantwortliche Enzym ist. Diese Daten sprechen für die UGT1A1-vermittelte Glukuronidierung als Hauptausscheidungsmechanismus für Raltegravir beim Menschen.

UGT1A1-Polymorphismus

Beim Vergleich von 30 Probanden des *28/*28-Genotyps mit 27 Probanden des Wildtyp-Genotyps betrug das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (90%-Konfidenzintervall) der AUC 1,41 (0,96; 2,09) und das

Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der $C_{12\ Std}$ 1,91 (1,43; 2,55). Eine Dosisanpassung bei Patienten mit reduzierter UGT1A1-Aktivität aufgrund des genetischen Polymorphismus wird nicht als notwendig erachtet.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Basierend auf einer Studie mit gesunden erwachsenen Probanden zum Vergleich der Darreichungsformen liegt die orale Bioverfügbarkeit der Kautabletten und des Granulats zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen höher als die der 400-mg-Filmtabletten. In dieser Studie führte die Einnahme der Kautabletten mit einer fettreichen Mahlzeit im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen zu einer durchschnittlichen Verkleinerung der AUC um 6% und der C_{max} um 62% sowie einer Erhöhung der $C_{12\ Std}$ um 188%. Die Einnahme der Kautablette mit einer fettreichen Mahlzeit veränderte die Pharmakokinetik von Raltegravir nicht in klinisch relevantem Ausmaß, so dass die Kautabletten unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden können.

Der Einfluss von Nahrung auf das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wurde nicht untersucht.

Tabelle 6 zeigt die pharmakokinetischen Parameter nach Körpergewicht für die 400-mg-Tablette, für die Kautablette und für das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen .

Tabelle 6

Pharmakokinetische Parameter von Raltegravir in IMPAACT P1066 nach Gabe der Dosierungen gemäß Abschnitt 4.2

Körpergewicht	*Darreichungsform*	*Dosis*	*N**	*Geometrisches Mittel (%CV†) $AUC_{0\text{-}12\ Std}$ (µM•Std)*	*Geometrisches Mittel (%CV†) $C_{12\ Std}$ (nM)*
≥25 kg	Filmtablette	400 mg zweimal täglich	18	14,1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Kautablette	Gewichtsabhängige Dosierung, siehe Dosierungsangaben für die Kautabletten	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 bis unter 25 kg	Kautablette	Gewichtsabhängige Dosierung, siehe Dosierungsangaben für die Kautabletten	13	18,6 (68%)	82 (123%)
3 bis unter 20 kg	Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Gewichtsabhängige Dosierung, siehe Dosierungsangaben für das Granulat	19	24,5 (43%)	113 (69%)

* Anzahl von Patienten mit umfangreichen pharmakokinetischen (PK) Daten unter Einnahme der empfohlenen Dosis.

† Geometrischer Variationskoeffizient.

Bei Säuglingen unter 4 Wochen wurde die Pharmakokinetik von Raltegravir bisher nicht untersucht.

Ältere Patienten

Es wurde kein klinisch bedeutender Einfluss des Lebensalters im untersuchten Altersbereich (19 bis 71 Jahre, mit wenigen [8] Probanden über 65 Jahre) auf die Pharmakokinetik von Raltegravir festgestellt.

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und BMI

Bei Erwachsenen waren keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik bezüglich Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit oder Body-Mass-Index (BMI) feststellbar.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die renale Clearance des unveränderten Arzneimittels hat im Eliminationsstoffwechsel geringe Bedeutung. Bei Erwachsenen waren keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und gesunden Probanden feststellbar (siehe Abschnitt 4.2). Da der Grad der Dialysierbarkeit von Raltegravir nicht bekannt ist, sollte eine Einnahme unmittelbar vor einer Dialysesitzung vermieden werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Raltegravir wird hauptsächlich über Glukuronidierung in der Leber eliminiert. Bei Erwachsenen waren keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion und gesunden Probanden feststellbar. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Raltegravir ist bislang nicht untersucht worden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die nicht-klinischen Studien mit Raltegravir, einschließlich konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität, zur Entwicklungstoxizität und zu juveniler Toxizität wurden mit Mäusen, Ratten, Hunden und Kaninchen durchgeführt. Die Wirkungen bei Expositionsspiegeln, die weit über den klinischen Expositionsspiegeln lagen, lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Mutagenität

Hinweise auf mutagene oder genotoxische Eigenschaften wurden weder in mikrobiellen In-vitro-Mutagenesetests (Ames) noch in alkalischen In-vitro-Elutionsassays auf DNA-Bruch oder in In-vitro-sowie In-vivo-Studien zur Chromosomenaberration beobachtet.

Karzinogenität

Karzinogenitätsstudien mit Raltegravir bei Mäusen zeigten kein kanzerogenes Potenzial. Unter den Höchstdosen von 400 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren und 250 mg/kg/Tag bei männlichen Tieren war die systemische Exposition ähnlich der klinischen Dosis von 2-mal 400 mg/Tag. Bei Ratten wurden Tumore (Plattenepithelkarzinome) der Nase/des Nasopharynx bei 300 mg/kg/Tag und 600 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren sowie bei 300 mg/kg/Tag bei männlichen Tieren festgestellt. Diese Neoplasien könnten durch lokale Ablagerung und/oder Eindringen des Arzneimittels in die Mukosa von Nase bzw. Nasopharynx während der oralen Verabreichung mittels Sonde und nachfolgender chronischer Reizung und Entzündung entstanden sein und sind wahrscheinlich von geringer Bedeutung für die beabsichtigte klinische Anwendung. Bei der NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)-Dosis war die systemische Exposition ähnlich der klinischen Dosis von 2 mal 400 mg/Tag. Die Standard-Genotoxizitätsstudien zur Bewertung der Mutagenität und Klastogenität waren negativ.

Entwicklungstoxizität

In Studien zur Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen war Raltegravir nicht teratogen.

Eine leicht erhöhte Inzidenz überzähliger Rippen wurde bei Rattenjungen, deren Mütter Raltegravir in Dosen erhalten hatten, die ca. dem 4,4-fachen der humanen Exposition bei 400 mg zweimal täglich (bezogen auf die $AUC_{0\text{-}24\ Std}$) entsprechen, festgestellt. Beim 3,4-fachen der humanen Exposition von 400 mg zweimal täglich (bezogen auf die $AUC_{0\text{-}24\ Std}$) wurden keine Auswirkungen auf die Entwicklung beobachtet (siehe Abschnitt 4.6). Bei Kaninchen wurden keine vergleichbaren Ergebnisse beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Calciumhydrogenphosphat
Hypromellose 2208
Poloxamer 407
Natriumstearylfumarat
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(III)-oxid
Eisen(II,III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus HDPE mit einem kindersicheren Verschluss aus Polypropylen.

Zwei Packungsgrößen sind erhältlich: 1 Flasche mit 60 Tabletten und 3 Flaschen mit je 60 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. Inhaber der Zulassung

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/07/436/001-002

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20. Dezember 2007 / 14. Mai 2014

10. Stand der Information

November 2015
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.