

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ISENTRESS 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige(r) Bestandteil(e) 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) (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

Für Kinder und Jugendliche mit 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.

Verfügbarkeit weiterer Darreichungsformen und Stärken:

ISENTRESS steht auch als Kautablette und als 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.

Sicherheit und Wirksamkeit von Raltegravir wurden bei Frühgeborenen (< 37 Schwangerschaftswochen) und Neugeborenen mit einem geringen Geburtsgewicht (unter 2.000 g) nicht untersucht. Für diese Population stehen keine Daten zur Verfügung und daher sind keine Dosisempfehlungen möglich.

Die Höchstdosis der Kautablette beträgt 300 mg zweimal täglich.

Da die pharmakokinetischen Profile der Darreichungsformen unterschiedlich sind, sollten die 400-mg-Filmtabletten oder 600-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.

ISENTRESS steht auch als 600-mg-Filmtablette zur einmal täglichen Einnahme von 1.200 mg (zwei 600-mg-Filmtabletten) für Erwachsene, Kinder und jugendliche Patienten (mit einem Gewicht von mindestens 40 kg) zur Behandlung therapienaiver Patienten oder von Patienten, deren Viruslast bereits durch ein Regime mit Isentress 400 mg zweimal täglich supprimiert ist, zur Verfügung. Die 400-mg-Filmtablette ist nicht für das Therapieschema von einmal täglich 1.200 mg geeignet. Bitte beachten Sie die weiteren Dosierungsangaben der Fachinformation für die 600-mg-Filmtabletten.

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).

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

Allgemeine Hinweise

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.

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 auf die Anwendung in Kombination mit zwei Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) (Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat) begrenzt.

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. Raltegravir 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-jirovecii*- (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 und Autoimmunhepatitis) 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 Raltegravir mit aluminium- und magnesiumhaltigen Antazida reduzierte die Plasmaspiegel von Raltegravir. Daher wird die Kombination von Raltegravir mit aluminium- und/oder magnesiumhaltigen Antazida nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Rifampicin

Bei Kombination von Raltegravir 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 Raltegravir in Erwägung gezogen werden. Es liegen keine Daten zu einer Kombination von Raltegravir 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 Raltegravir 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 Leberversagen gekennzeichnet. Raltegravir 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, Gesichtssödem, 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 Raltegravir oder anderer in Betracht kommender Arzneimittel nach dem Beginn eines schweren Hautausschlags kann zu einer lebensbedrohlichen Reaktion führen.

Hautausschlag

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

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien zeigen, dass Raltegravir kein Substrat der Cytochrom-P450-(CYP)-Enzyme ist, und dass es weder CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A noch die UDP-Glukuronosyltransferasen (UGTs) 1A1 und 2B7 hemmt. Raltegravir induziert nicht CYP3A4 und hemmt nicht den P-Glykoprotein-vermittelten Transport.

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.

Es wurde eine beträchtliche inter- und intraindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik von Raltegravir beobachtet.

Wirkung von Raltegravir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

In einigen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von Raltegravir 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 Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Raltegravir

Da Raltegravir hauptsächlich über UGT1A1 verstoffwechselt wird, sollte eine Kombination von Raltegravir 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 Raltegravir in Erwägung gezogen werden. Es liegen keine Daten zu einer Kombination von Raltegravir 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 Raltegravir kombiniert werden.

Eine Kombination von Raltegravir 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 Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat an, beides Substanzen, die einen Anstieg des Plasmaspiegels von Raltegravir bewirken. Das beobachtete Verträglichkeitsprofil bei Patienten unter Atazanavir und/oder Tenofoviridisoproxilfumarat war im Allgemeinen dem der Patienten ähnlich, die diese Substanzen nicht verwendeten. Daher ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Kombination von Raltegravir 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 Raltegravir reduzierte die Plasmaspiegel von Raltegravir signifikant. Daher wird die Kombination aluminium- und/oder magnesiumhaltiger Antazida mit Raltegravir nicht empfohlen. Die Kombination von Raltegravir mit einem kalziumcarbonathaltigen Antazidum verminderte die Plasmaspiegel von Raltegravir; diese Interaktion wird jedoch nicht als klinisch relevant erachtet. Daher ist bei einer Kombination von Raltegravir mit kalziumcarbonathaltigen Antazida keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Kombination von Raltegravir 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 H₂-Antagonisten einnahmen, war vergleichbar mit dem bei Patienten, die diese Antazida nicht einnahmen. Daher ist keine Dosisanpassung bei der Einnahme von Protonenpumpenhemmern oder H₂-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 bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
<i>Proteaseinhibitoren (PI)</i>		
Atazanavir/Ritonavir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 41 % Raltegravir C _{12 Std} ↑ 77 % Raltegravir C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1-Hemmung)	Keine Dosisanpassung für Raltegravir 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 Raltegravir erforderlich.
<i>Non-Nukleosidale-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)</i>		
Efavirenz (Raltegravir 400 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↓ 36 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 21 % Raltegravir C _{max} ↓ 36 % (UGT1A1-Induktion)	Keine Dosisanpassung für Raltegravir 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 Raltegravir oder Etravirin erforderlich.
<i>Nukleosidale/-tidale-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Tenofoviridisoproxilfumarat (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 Raltegravir oder Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
<i>CCR5 Inhibitoren</i>		
Maraviroc (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 37 % Raltegravir C _{12Std} ↓ 28 % Raltegravir C _{max} ↓ 33 % (Mechanismus der Wechselwirkung nicht bekannt) Maraviroc AUC ↓ 14 % Maraviroc C _{12Std} ↓ 10 % Maraviroc C _{max} ↓ 21 %	Keine Dosisanpassung für Raltegravir oder Maraviroc erforderlich.
HCV VIROSTATIKA		
<i>NS3/4A Protease-Inhibitoren (PI)</i>		
Boceprevir (Raltegravir 400 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↑ 4 % Raltegravir C _{12Std} ↓ 25 % Raltegravir C _{max} ↑ 11 % (Mechanismus der Wechselwirkung nicht bekannt)	Keine Dosisanpassung für Raltegravir oder Boceprevir erforderlich.
ANTIBIOTIKA		
<i>Antimykobakteriell wirksame Arzneimittel</i>		
Rifampicin (Raltegravir 400 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↓ 40 % Raltegravir C _{12Std} ↓ 61 % Raltegravir C _{max} ↓ 38 % (UGT1A1-Induktion)	Rifampicin erniedrigt den Plasmaspiegel von Raltegravir. Wenn eine Kombination mit Rifampicin unvermeidlich ist, kann eine Verdoppelung der Dosis von Raltegravir 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 Raltegravir 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.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
METALLKATIONENHALTIGE ANTAZIDA		
Aluminium- und Magnesiumhydroxid-haltige Antazida (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	<p>Raltegravir AUC ↓ 49 % Raltegravir C_{12 Std} ↓ 63 % Raltegravir C_{max} ↓ 44 %</p> <p><u>2 Stunden vor Raltegravir</u> Raltegravir AUC ↓ 51 % Raltegravir C_{12 Std} ↓ 56 % Raltegravir C_{max} ↓ 51 %</p> <p><u>2 Stunden nach Raltegravir</u> Raltegravir AUC ↓ 30 % Raltegravir C_{12 Std} ↓ 57 % Raltegravir C_{max} ↓ 24 %</p> <p><u>6 Stunden vor Raltegravir</u> Raltegravir AUC ↓ 13 % Raltegravir C_{12 Std} ↓ 50 % Raltegravir C_{max} ↓ 10 %</p> <p><u>6 Stunden nach Raltegravir</u> Raltegravir AUC ↓ 11 % Raltegravir C_{12 Std} ↓ 49 % Raltegravir C_{max} ↓ 10 %</p> <p>(Chelatbildung der Metallkationen)</p>	Aluminium- und magnesiumhaltige Antazida vermindern die Plasmaspiegel von Raltegravir. Die Kombination von Raltegravir mit aluminium- und/oder magnesiumhaltigen Antazida wird nicht empfohlen.
Kalziumcarbonathaltige Antazida (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	<p>Raltegravir AUC ↓ 55 % Raltegravir C_{12 Std} ↓ 32 % Raltegravir C_{max} ↓ 52 %</p> <p>(Chelatbildung der Metallkationen)</p>	Keine Dosisanpassung für Raltegravir erforderlich.
Andere METALLKATIONEN		
Eisensalze	<p>Erwartet: Raltegravir AUC ↓</p> <p>(Chelatbildung der Metallkationen)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung wird erwartet, dass Eisensalze die Plasmaspiegel von Raltegravir vermindern; die Einnahme der Eisensalze mit einem Abstand von mindestens 2 Stunden zu der Einnahme von Raltegravir erlaubt möglicherweise, diesen Effekt zu begrenzen.
H₂-ANTAGONISTEN UND PROTONENPUMPENHEMMER		
Omeprazol (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	<p>Raltegravir AUC ↑ 37 % Raltegravir C_{12 Std} ↑ 24 % Raltegravir C_{max} ↑ 51 %</p> <p>(erhöhte Löslichkeit)</p>	Keine Dosisanpassung für Raltegravir erforderlich.
Famotidin (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	<p>Raltegravir AUC ↑ 44 % Raltegravir C_{12 Std} ↑ 6 % Raltegravir C_{max} ↑ 60 %</p> <p>(erhöhte Löslichkeit)</p>	Keine Dosisanpassung für Raltegravir erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
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 Raltegravir 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 Raltegravir oder Methadon erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen nach Exposition mit Raltegravir 400 mg zweimal täglich im ersten Trimenon (mehr als 1.000 prospektiv beobachtete Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf eine Fehlbildungstoxizität hin. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen nach Exposition mit Raltegravir 400 mg zweimal täglich im zweiten und/oder dritten Trimenon (zwischen 300-1.000 prospektiv beobachtete Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko einer fetalen/neonatalen Toxizität hin.

Raltegravir 400 mg zweimal täglich kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie (Antiretroviral Pregnancy Registry)
Ein Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie wurde zur Überwachung der maternalen bzw. fetalen Verläufe von Patientinnen, denen versehentlich während ihrer Schwangerschaft Raltegravir 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 der damit verbundenen Verminderung des Risikos einer vertikalen Übertragung von HIV auf das Neugeborene, Daten aus Tierstudien sowie klinische Erfahrungen bei schwangeren Frauen in Betracht gezogen werden, wenn die Sicherheit für den Fetus zu beurteilen ist.

Stillzeit

Raltegravir/Metabolite werden in die Muttermilch in solchen Mengen ausgeschieden, dass Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind wahrscheinlich sind. Daten, die aus tierexperimentellen Studien zur Pharmakodynamik und Toxikologie zur Verfügung stehen, haben gezeigt, dass Raltegravir und seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden (für Details siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

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 Raltegravir 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

In randomisierten klinischen Studien wurde Raltegravir 400 mg zweimal täglich in Kombination mit fixen oder optimierten Hintergrundtherapieregimen bei bisher unbehandelten (n = 547) und bei vorbehandelten (n = 462) Erwachsenen bis zu 96 Wochen lang angewendet. Weitere 531 bisher unbehandelte Erwachsene erhielten 1.200 mg Raltegravir einmal täglich mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat bis zu 96 Wochen lang. Siehe Abschnitt 5.1.

Kopfschmerzen, Übelkeit und Bauchschmerzen waren die am häufigsten unter der Therapie berichteten Nebenwirkungen. Immunrekonstitutionssyndrom und Ausschlag waren die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen. Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag in den klinischen Studien bei 5,0 % oder darunter.

Rhabdomyolyse wurde nach Markteinführung gelegentlich als schwerwiegende Nebenwirkung unter Raltegravir 400 mg zweimal täglich berichtet.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse, die von den Prüfern als im Kausalzusammenhang mit Raltegravir stehend (allein oder in Kombination mit anderen ART) sowie Nebenwirkungen, die nach Markteinführung gemeldet wurden, beurteilt wurden, sind nachfolgend nach Organklassen aufgelistet.

Die Häufigkeiten werden als häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) definiert.

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse Raltegravir (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

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse Raltegravir (allein oder in Kombination mit anderen ART)
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
Herzkrankungen	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, Bauchschmerzen, Druckempfindlichkeit im Abdomen, Beschwerden im Anorektalbereich, Obstipation, Mundtrockenheit, Beschwerden im Oberbauch, erosive Entzündung des Zwölffingerdarms, Aufstoßen, gastroösophageale Refluxkrankheit, Zahnfleischentzündung, Glossitis, Schluckbeschwerden, akute Pankreatitis, Magengeschwür, rektale Hämorrhagie
Leber- Gallenerkrankungen	und Gelegentlich	Hepatitis, Verfettung der Leber; Alkohol-Hepatitis, Leberversagen

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse Raltegravir (allein oder in Kombination mit anderen ART)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Gelegentlich	Hautausschlag 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 Gelegentlich	Schwächegefühl, Müdigkeit, Fieber Beschwerden im Brustkorb, Schüttelfrost, Gesichtsoedem, Zunahme des Körperfetts, Nervosität, Unwohlsein, submandibuläre Raumforderung, peripheres Ödem, Schmerzen
Untersuchungen	Häufig Gelegentlich	Erhöhungen von ALT und AST, atypische Lymphozyten, Hypertriglyzeridämie, Erhöhung der Lipase, Erhöhung der Pankreas Amylase im Blut 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

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse Raltegravir (allein oder in Kombination mit anderen ART)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	versehentliche Überdosis

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei vorbehandelten und bisher unbehandelten Patienten wurde unter Raltegravir 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 Raltegravir und in den Gruppen unter Vergleichsmedikation ähnlich.

Laborwertabweichungen der Kreatinkinase (Grad 2 bis Grad 4) wurden bei Patienten unter Raltegravir 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 und Autoimmunhepatitis) 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 Raltegravir und Darunavir als unter solchen mit Raltegravir ohne Darunavir oder solchen mit Darunavir ohne Raltegravir beobachtet. Hautausschlag, der vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt erachtet wurde, trat in ähnlicher Häufigkeit auf. Expositionsadjustiert betragen 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 ko-infizierte Patienten

In klinischen Studien waren 79 Patienten mit Hepatitis B, 84 Patienten mit Hepatitis C und 8 Patienten mit Hepatitis B und C ko-infiziert, die mit Raltegravir zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen HIV-1 behandelt wurden. Im Allgemeinen entsprach das Verträglichkeitsprofil von Raltegravir 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 der mit Hepatitis-B und/oder Hepatitis C-Virus ko-infizierten Patienten 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 Raltegravir behandelten ko-infizierten Patienten auf, im Vergleich zu 11 %, 10 % und 9 % aller anderen mit Raltegravir 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 Raltegravir behandelten ko-infizierten Patienten auf, im Vergleich zu 13 %, 13 % und 5 % aller anderen mit Raltegravir behandelten Patienten.

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 Raltegravir 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 schwerwiegenden 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 schwerwiegenden allergischen, arzneimittelbedingten Hautausschlag (Grad 3), der zum Therapieabbruch führte.

HIV-1-exponierte Neugeborene

In die Studie IMPAACT P1110 (siehe Abschnitt 5.2) wurden nur Säuglinge aufgenommen, die frühestens nach der 37. Schwangerschaftswoche entbunden worden waren und mindestens 2 kg wogen. Sechzehn (16) Neugeborene erhielten 2 Dosen Isentress in den ersten beiden Lebenswochen, und 26 Neugeborene erhielten 6 Wochen lang täglich eine Dosis; alle wurden 24 Wochen nachbeobachtet. Es kam zu keinen arzneimittelbedingten unerwünschten klinischen Ereignissen und zu drei arzneimittelbedingten Laborwertabweichungen (eine vorübergehende Grad 4 Neutropenie bei einem Säugling unter einer Behandlung zur Prävention der Mutter-Kind-Übertragung [prevention of mother to child transmission, PMTCT], die Zidovudin enthielt und zwei Bilirubin-Erhöhungen [jeweils eine Grad 1 und Grad 2], die als nicht schwerwiegend erachtet wurden und keine spezifische Therapie erforderten).

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 Raltegravir 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, Integrase-Inhibitoren, ATC-Code: J05AJ01.

Wirkmechanismus

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 ± 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 Isolate, 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 Integrase-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 Raltegravir 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 Raltegravir 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 Raltegravir 400 mg zweimal/Tag und unter Plazebo vergleichbar. Im Median waren die Patienten zuvor für 10 Jahre mit insgesamt 12 antiretroviralen Arzneimitteln behandelt worden. Bei der optimierten Hintergrundtherapie wurden 4 antiretrovirale Arzneimittel (im Median) 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 Raltegravir 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	
	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 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) [§]				

Parameter	48 Wochen		96 Wochen	
	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)
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 der CD₄-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/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 und ≤ 200 Zellen/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 Zellen/mm ³	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 /ml HIV-RNA/ml verwendet. Ebenso wurden bei virologischem Versagen zur Berechnung der mittleren Werte der Veränderung der CD₄-Zellzahlen die Ausgangswerte der CD₄-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 optimierte 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 Raltegravir 400 mg zweimal/Tag gegenüber Efavirenz 600 mg (vor dem Schlafengehen) in Kombination mit Emtricitabin (+) Tenofoviridisoproxilfumarat bei bisher unbehandelten HIV-infizierten Patienten mit HIV-RNA > 5.000 Kopien/ml. Die Randomisierung wurde stratifiziert durch das Screening des HIV-RNA-Spiegels (≤ 50.000 Kopien/ml und > 50.000 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 Raltegravir 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 Raltegravir erhielten, bei 241/280 (86,1 %), und in der Gruppe, die Efavirenz erhielten, bei 230/281 (81,9 %). Der Behandlungsunterschied (Raltegravir – Efavirenz) betrug 4,2 % zugunsten von Raltegravir mit einem 95 %-igen Konfidenzintervall (KI) von (-1,9; 10,3) und zeigte, dass Raltegravir gegenüber Efavirenz nicht unterlegen ist (p-Wert der Nicht-Unterlegenheit $< 0,001$). In Woche 240 betrug der Behandlungsunterschied (Raltegravir – 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 Raltegravir 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	
	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag (N = 281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)	Raltegravir 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/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 und ≤ 200 Zellen/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)

STARTMRK-Studie	48 Wochen		240 Wochen	
	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag (N = 281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag (N = 281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)
> 200 Zellen/mm ³	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 der CD4-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)
CD4-Zellzahl ≤ 50 Zellen/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 und ≤ 200 Zellen/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 Zellen/mm ³	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/ml 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.
Raltegravir und Efavirenz wurden mit Emtricitabin (+) Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Kurzzeitsicherheit. Nach der Dosisfindung wurden weitere Patienten eingeschlossen, um Langzeitsicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit zu bewerten. Von den 126 Patienten erhielten 96 Raltegravir 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]	
CD₄-Zellzahl (Zellen/mm ³), median [Bereich]	481 [0 – 2361]	
CD₄-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 $\geq 1 \log_{10}$ 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 zu 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]

Parameter	<u>N = 26</u>	
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 $\geq 1 \log_{10}$ 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.

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 1.600 mg dosisproportional an. Die $C_{12 \text{ Std}}$ von Raltegravir steigt im Bereich zwischen 100 und 800 mg dosisproportional, im Bereich zwischen 100 mg und 1.600 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 $C_{12 \text{ Std}}$ liegen Hinweise auf eine geringfügige Akkumulation vor. Die absolute Bioverfügbarkeit von Raltegravir wurde nicht bestimmt.

Raltegravir kann zusammen mit oder ohne Mahlzeiten eingenommen werden. In den Pivotalstudien zur Sicherheit und Wirksamkeit bei HIV-positiven Patienten wurde Raltegravir ohne Berücksichtigung der Mahlzeiten eingenommen. Die Einnahme von mehreren Dosen Raltegravir nach einer mäßig fettreichen Mahlzeit führte zu einem klinisch nicht bedeutsamen Anstieg (13%) der Raltegravir-AUC im Vergleich zur Nüchtereinnahme. Die Raltegravir $C_{12 \text{ Std}}$ 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. 2fache und erhöhte die $C_{12 \text{ Std}}$ 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 $C_{12 \text{ Std}}$ 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 $C_{12 \text{ Std}}$ 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 ca. 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 $C_{12\text{Std}}$ 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 $C_{12\text{Std}}$ 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 (ohne Neugeborene)

Körpergewicht	Darreichungsform	Dosis	N*	Geometrisches Mittel (%CV†) AUC _{0-12Std} (µM•Std)	Geometrisches Mittel (%CV†) C _{12Std} (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.					

Ältere Patienten

Es wurde kein klinisch bedeutender Einfluss des Lebensalters im untersuchten Altersbereich bei gesunden Probanden und bei Patienten mit HIV-1-Infektion (19 bis 84 Jahre, mit wenigen Personen 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

Eine Karzinogenitätsstudie mit Raltegravir bei Mäusen zeigte 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 Neoplasie könnte 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 ist 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, eine Variante im normalen Entwicklungsprozess, wurde bei Rattenfeten, deren Mütter Raltegravir in Dosen erhalten hatten, die ca. dem 4,4-fachen der beim Menschen empfohlenen Dosis (*Recommended Human Dose*, RHD) bezogen auf die AUC_{0-24Std} entsprechen, festgestellt. Beim 3,4-fachen der humanen Exposition bezogen auf die RHD 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
- Natriumstearyl fumarat
- 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. Die Flasche, zusammen mit dem Trockenmittel, fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus HDPE mit einem kindersicheren Verschluss aus Polypropylen, Induktionssiegel und Silica-Gel als Trockenmittel.

Zwei Packungsgrößen sind erhältlich: 1 Flasche mit 60 Tabletten und eine Bündelpackung mit 180 (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 B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Dezember 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Mai 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ISENTRESS 600 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 600-mg-Filmtablette enthält 600 mg Raltegravir (als Raltegravir-Kalium).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 5.72 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbe, ovale Tablette, mit den Maßen 19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm, mit dem MSD Firmenlogo und der Aufschrift "242" auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ISENTRESS 600 mg Filmtabletten sind angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen sowie Kindern und jugendlichen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg (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, Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene, Kinder und jugendliche Patienten (mit einem Gewicht von mindestens 40 kg) beträgt 1.200 mg Raltegravir (zwei 600-mg-Tabletten) einmal täglich für therapienaive Patienten oder für Patienten, deren Viruslast bereits durch ein Regime mit ISENTRESS 400 mg zweimal täglich supprimiert ist.

Verfügbarkeit weiterer Darreichungsformen und Stärken:

ISENTRESS steht auch als 400-mg-Filmtablette zur zweimal täglichen Einnahme für HIV-infizierte Erwachsene, Kinder und jugendliche Patienten (mit einem Gewicht von mindestens 25 kg) zur Verfügung. Die 400-mg-Filmtablette ist nicht für das Therapieschema von einmal täglich 1.200 mg geeignet (bitte beachten Sie die Fachinformation für die 400-mg-Filmtabletten).

ISENTRESS steht auch als Kautablette und als 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.

Sicherheit und Wirksamkeit von Raltegravir wurden bei Frühgeborenen (< 37 Schwangerschaftswochen) und Neugeborenen mit einem geringen Geburtsgewicht (unter 2.000 g) nicht untersucht. Für diese Patientengruppen stehen keine Daten zur Verfügung und daher sind keine Dosisempfehlungen möglich.

Die Höchstdosis der Kautablette beträgt 300 mg zweimal täglich. Da die pharmakokinetischen Profile der Darreichungsformen unterschiedlich sind, sollten die 400-mg-Filmtabletten oder 600-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).

Die Darreichungsform der ISENTRESS 600 mg Filmtabletten sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht unter 40 kg angewendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

ISENTRESS 600 mg Filmtabletten können unabhängig von der Nahrungsaufnahme als einmal tägliche Dosis von 1.200 mg 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

Allgemeine Hinweise

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.

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 auf die Anwendung in Kombination mit zwei Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) (Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat) begrenzt.

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. Raltegravir 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 Gelenksbeschwerden 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-jirovecii* (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 und Autoimmunhepatitis) 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.

Atazanavir

Die gleichzeitige Anwendung von Raltegravir 1.200 mg einmal täglich mit Atazanavir führte zu erhöhten Plasmaspiegeln von Raltegravir. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Tipranavir/Ritonavir

Die gleichzeitige Anwendung von Raltegravir 1.200 mg einmal täglich mit Tipranavir/Ritonavir könnte zu verminderten Plasma-Talspiegeln von Raltegravir führen. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Antazida

Die gleichzeitige Anwendung von Raltegravir 1.200 mg einmal täglich mit calciumcarbonathaltigen und aluminium-/magnesiumhaltigen Antazida reduzierte die Plasmaspiegel von Raltegravir. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Starke Induktoren Arzneimittel-metabolisierender Enzyme

Starke Induktoren Arzneimittel-metabolisierender Enzyme (z.B. Rifampicin) wurden nicht mit Raltegravir 1.200 mg einmal täglich untersucht. Sie könnten aber zur verminderten Plasma-Talspiegeln von Raltegravir führen. Daher wird die Kombination mit Raltegravir 1.200 mg einmal täglich nicht empfohlen.

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 Raltegravir 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 Leberversagen gekennzeichnet. Raltegravir 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, Gesichtssödem, 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 Raltegravir oder anderer in Betracht kommender Arzneimittel nach dem Beginn eines schweren Hautausschlags kann zu einer lebensbedrohlichen Reaktion führen.

Hautausschlag

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

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro ist Raltegravir ein schwacher Inhibitor der Organo-Anion-Transporter (OAT) OAT1 (IC₅₀ von 109 µM) und OAT3 (IC₅₀ von 18,8 µM). Es wird zur Vorsicht geraten, wenn Raltegravir 1.200 mg einmal täglich zusammen mit empfindlichen OAT1 und/oder OAT3 Substraten angewendet wird.

In-vitro-Studien zeigen, dass Raltegravir kein Substrat der Cytochrom-P450-(CYP)-Enzyme ist, und es weder CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A noch die UDP-Glukuronosyltransferasen (UGTs) 1A1 und 2B7 inhibiert. Raltegravir ist kein Induktor von CYP3A4 und inhibiert weder P-Glykoprotein (P-gp), BCRP (breast cancer resistance protein), die Organo-Anion-Transporter-Polypeptide (organic anion-transporting polypeptides, OATP) OATP1B1, OATP1B3, die Organo-Kation-Transporter (organic cation transporter, OCT) OCT1 und OCT2, noch die Extrusionstransporterproteine für Arzneimittel und Toxine (multidrug and toxin extrusion proteins, MATE) MATE1 und MATE2-K. Auf Basis dieser Daten ist nicht zu erwarten, dass Raltegravir die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die Substrate dieser Enzyme oder Transporter sind, beeinflusst.

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

Es wurde eine beträchtliche inter- und intraindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik von Raltegravir beobachtet.

Wirkung von Raltegravir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In Wechselwirkungsstudien mit Raltegravir 400-mg-Filmtabletten zweimal täglich hatte Raltegravir keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf die Pharmakokinetik von Etravirin, Maraviroc, Tenofoviridisoproxilfumarat, hormonellen Kontrazeptiva, Methadon, Midazolam oder Boceprevir. Diese Ergebnisse können auf Raltegravir 1.200 mg einmal täglich übertragen werden. Eine Dosisanpassung ist bei diesen Arzneimitteln nicht erforderlich.

In einigen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von Raltegravir 400-mg-Filmtabletten zweimal täglich und Darunavir zu einer mäßigen, klinisch jedoch nicht relevanten Verringerung der Plasmakonzentrationen von Darunavir. Basierend auf dem Ausmaß der Wirkung von Raltegravir 400 mg zweimal täglich kann man davon ausgehen, dass die Wirkung von Raltegravir 1.200 mg einmal täglich auf die Plasmakonzentrationen von Darunavir wahrscheinlich ebenfalls nicht klinisch relevant ist.

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Raltegravir

Induktoren arzneimittelmetabolisierender Enzyme

Die Wirkung von starken Induktoren der UGT1A1 wie Rifampicin auf Raltegravir 1.200 mg einmal täglich ist nicht bekannt, aber die gleichzeitige Anwendung kann wahrscheinlich zu verminderten Talspiegeln von Raltegravir führen, wenn man von den verminderten Talspiegeln, die für Raltegravir 400 mg zweimal täglich beobachtet wurden, ausgeht. Daher wird die Kombination mit Raltegravir 1.200 mg einmal täglich nicht empfohlen.

Der Einfluss anderer starker Induktoren von arzneimittelmetabolisierenden Enzymen, wie z. B. Phenytoin und Phenobarbital, auf UGT1A1 ist nicht bekannt; daher wird die Kombination mit Raltegravir 1.200 mg einmal täglich nicht empfohlen. In Arzneimittelinteraktionsstudien zeigte Efavirenz keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Raltegravir 1.200 mg einmal täglich. Andere weniger starke Induktoren (z. B. Efavirenz, Nevirapin, Rifabutin, Glukokortikoide, Johanniskraut, Pioglitazon) können daher mit der empfohlenen Dosis Raltegravir kombiniert werden.

Inhibitoren der UGT1A1

Die gleichzeitige Anwendung von Raltegravir 1.200 mg einmal täglich mit Atazanavir führte zu signifikant erhöhten Plasmaspiegeln von Raltegravir, so dass die Kombination von Raltegravir 1.200 mg einmal täglich mit Atazanavir nicht empfohlen wird.

Antazida

Die gleichzeitige Anwendung von Raltegravir 1.200 mg einmal täglich mit aluminium-/magnesiumhaltigen und calciumcarbonathaltigen Antazida führt vermutlich zu klinisch relevanten Verminderungen der Plasma-Talspiegel von Raltegravir. Aufgrund dieser Erkenntnisse wird die Kombination von aluminium-/magnesiumhaltigen und calciumcarbonathaltigen Antazida mit Raltegravir 1.200 mg einmal täglich nicht empfohlen.

Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen erhöhen

Eine Analyse der Populations-Pharmakokinetik der ONCEMRK-Studie (Protokoll 292) zeigte, dass die gleichzeitige Anwendung von Raltegravir 1.200 mg einmal täglich mit Protonenpumpenhemmern oder H₂-Antagonisten zu keinen statistisch signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Raltegravir führte. Die Ergebnisse zu Sicherheit und Wirksamkeit waren vergleichbar, unabhängig davon, ob die Patienten Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen verändern, einnahmen oder nicht. Basierend auf diesen Daten können Protonenpumpenhemmer und H₂-Antagonisten mit Raltegravir 1.200 mg einmal täglich kombiniert werden.

Weitere Erwägungen

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen von Ritonavir, Tipranavir/Ritonavir, Boceprevir oder Etravirin mit Raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) einmal täglich durchgeführt. Während sich die Raltegravir-Exposition durch Ritonavir, Boceprevir oder Etravirin bei Anwendung von Raltegravir 400 mg zweimal täglich geringfügig änderte, war die Wirkung von Tipranavir/Ritonavir stärker (geometrischer Mittelwert C_{min}=0,45; geometrisches Mittel AUC=0,76). Die Kombination von Raltegravir 1.200 mg einmal täglich mit Tipranavir/Ritonavir wird nicht empfohlen.

Vorangegangene Studien mit Raltegravir 400 mg zweimal täglich zeigten, dass die Kombination mit Tenofoviridisoproxilfumarat (ein Wirkstoff von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat) die Raltegravir-Exposition erhöhte. Es wurde festgestellt, dass Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat die Bioverfügbarkeit von Raltegravir 1.200 mg einmal täglich um 12 % erhöht, allerdings ist diese Wirkung ohne klinische Bedeutung. Daher ist eine Kombination von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat und Raltegravir 1.200 mg einmal täglich möglich.

Alle Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Umfangreiche Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden mit Raltegravir 400 mg zweimal täglich durchgeführt, eine begrenzte Anzahl von Studien wurde mit Raltegravir 1.200 mg einmal täglich durchgeführt.

Tabelle 1 zeigt alle verfügbaren Studiendaten zu Interaktionen und gibt Empfehlungen zu Kombinationen.

Tabelle 1
Pharmakokinetische Interaktionsdaten

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
<i>Proteaseinhibitoren (PI)</i>		
Atazanavir/Ritonavir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 41 % Raltegravir C _{12 Std} ↑ 77 % Raltegravir C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1-Hemmung)	Keine Dosisanpassung für Raltegravir (400 mg zweimal/Tag) erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
Atazanavir (Raltegravir 1.200 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↑ 67 % Raltegravir C _{24 Std} ↑ 26 % Raltegravir C _{max} ↑ 16 % (UGT1A1-Hemmung)	Eine Kombination mit Raltegravir (1.200 mg einmal/Tag) wird nicht empfohlen.
Tipranavir/Ritonavir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 24 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 55 % Raltegravir C _{max} ↓ 18 % (UGT1A1-Induktion)	Keine Dosisanpassung für Raltegravir (400 mg zweimal/Tag) erforderlich.
	Extrapoliert aus der Studie mit 400 mg zweimal/Tag	Eine Kombination mit Raltegravir (1.200 mg einmal/Tag) wird nicht empfohlen.
<i>Non-Nukleosidale-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)</i>		
Efavirenz (Raltegravir 400 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↓ 36 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 21 % Raltegravir C _{max} ↓ 36 % (UGT1A1-Induktion)	Keine Dosisanpassung für Raltegravir (400 mg zweimal/Tag und 1.200 mg einmal/Tag) erforderlich.
Efavirenz (Raltegravir 1.200 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↓ 14 % Raltegravir C _{24 Std} ↓ 6 % Raltegravir C _{max} ↓ 9 % (UGT1A1-Induktion)	
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 Raltegravir (400 mg zweimal/Tag und 1.200 mg einmal/Tag) oder Etravirin erforderlich.
<i>Nukleosidale/-tidale-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Tenofovir-disoproxilfumarat (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 Raltegravir (400 mg zweimal/Tag und 1.200 mg einmal/Tag) oder

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat (Raltegravir 1.200 mg [2 x 600 mg] einmal/Tag)	Eine PK-Populationsanalyse zeigte, dass die Wirkung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat auf die Pharmakokinetik von Raltegravir sehr gering war (Anstieg der relativen Bioverfügbarkeit um 12 %), und weder statistisch noch klinisch relevant war. (Interaktionsmechanismus nicht bekannt)	Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.
<i>CCR5 Inhibitoren</i>		
Maraviroc (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 37 % Raltegravir C _{12Std} ↓ 28 % Raltegravir C _{max} ↓ 33 % (Mechanismus der Wechselwirkung nicht bekannt) Maraviroc AUC ↓ 14 % Maraviroc C _{12Std} ↓ 10 % Maraviroc C _{max} ↓ 21 %	Keine Dosisanpassung für Raltegravir (400 mg zweimal/Tag und 1.200 mg einmal/Tag) oder Maraviroc erforderlich.
HCV VIROSTATIKA		
<i>NS3/4A Protease-Inhibitoren (PI)</i>		
Boceprevir (Raltegravir 400 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↑ 4 % Raltegravir C _{12Std} ↓ 25 % Raltegravir C _{max} ↑ 11 % (Mechanismus der Wechselwirkung nicht bekannt)	Keine Dosisanpassung für Raltegravir (400 mg zweimal/Tag und 1.200 mg einmal/Tag) oder Boceprevir erforderlich.
ANTIBIOTIKA		
<i>Antimykobakteriell wirksame Arzneimittel</i>		
Rifampicin (Raltegravir 400 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↓ 40 % Raltegravir C _{12Std} ↓ 61 % Raltegravir C _{max} ↓ 38 % (UGT1A1-Induktion)	Rifampicin erniedrigt den Plasmaspiegel von Raltegravir. Wenn eine Kombination mit Rifampicin unvermeidlich ist, kann eine Verdoppelung der Dosis von Raltegravir (400 mg zweimal/Tag) in Erwägung gezogen werden.
	Extrapoliert aus der Studie mit 400 mg zweimal/Tag	Kombination mit Raltegravir (1.200 mg einmal/Tag) wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
SEDATIVA		
Midazolam (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Midazolam AUC ↓ 8 % Midazolam C _{max} ↑ 3 %	Keine Dosisanpassung für Raltegravir (400 mg zweimal/Tag und 1.200 mg einmal/Tag) 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.
METALLKATIONENHALTIGE ANTAZIDA		
Aluminium- und Magnesiumhydroxid-haltige Antazida (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 49 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 63 % Raltegravir C _{max} ↓ 44 % <u>2 Stunden vor Raltegravir</u> Raltegravir AUC ↓ 51 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 56 % Raltegravir C _{max} ↓ 51 % <u>2 Stunden nach Raltegravir</u> Raltegravir AUC ↓ 30 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 57 % Raltegravir C _{max} ↓ 24 % <u>6 Stunden vor Raltegravir</u> Raltegravir AUC ↓ 13 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 50 % Raltegravir C _{max} ↓ 10 % <u>6 Stunden nach Raltegravir</u> Raltegravir AUC ↓ 11 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 49 % Raltegravir C _{max} ↓ 10 % (Chelatbildung der Metallkationen)	Aluminium- und magnesiumhaltige Antazida vermindern die Plasmaspiegel von Raltegravir. Die Kombination von Raltegravir (400 mg zweimal/Tag und 1.200 mg einmal/Tag) mit aluminium- und/oder magnesiumhaltigen Antazida wird nicht empfohlen.
Aluminium- und Magnesiumhydroxid-haltige Antazida (Raltegravir 1.200 mg Einzeldosis)	<u>12 Stunden nach Raltegravir</u> Raltegravir AUC ↓ 14 % Raltegravir C _{24 Std} ↓ 58 % Raltegravir C _{max} ↓ 14 % (Chelatbildung der Metallkationen)	Aluminium- und magnesiumhaltige Antazida vermindern die Plasmaspiegel von Raltegravir. Die Kombination von Raltegravir (400 mg zweimal/Tag und 1.200 mg einmal/Tag) mit aluminium- und/oder magnesiumhaltigen Antazida wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
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 Raltegravir (400 mg zweimal/Tag) erforderlich.
Kalziumcarbonathaltige Antazida (Raltegravir 1.200 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↓ 72 % Raltegravir C _{24 Std} ↓ 48 % Raltegravir C _{max} ↓ 74 % 12 Stunden nach Raltegravir Raltegravir AUC ↓ 10 % Raltegravir C _{24 Std} ↓ 57 % Raltegravir C _{max} ↓ 2 % (Chelatbildung der Metallkationen)	Kombination mit Raltegravir (1.200 mg einmal/Tag) wird nicht empfohlen.
Andere METALLKATIONEN		
Eisensalze	Erwartet: Raltegravir AUC ↓ (Chelatbildung der Metallkationen)	Bei gleichzeitiger Anwendung wird erwartet, dass Eisensalze die Plasmaspiegel von Raltegravir vermindern; die Einnahme der Eisensalze mit einem Abstand von mindestens 2 Stunden zu der Einnahme von Raltegravir erlaubt möglicherweise, diesen Effekt zu begrenzen.
H₂-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 Raltegravir (400 mg zweimal/Tag und 1.200 mg einmal/Tag) erforderlich.
Famotidin (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 44 % Raltegravir C _{12 Std} ↑ 6 % Raltegravir C _{max} ↑ 60 % (erhöhte Löslichkeit)	
Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen verändern Protonenpumpenhemmer (z.B. Omeprazol), H ₂ -Antagonisten (z.B. Famotidin, Ranitidin, Cimetidin) (Raltegravir 1.200 mg)	Eine PK-Populationsanalyse zeigte, dass die Wirkung von Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen verändern, auf die Pharmakokinetik von Raltegravir sehr gering war (Abnahme der relativen Bioverfügbarkeit um 8,8 %), und weder statistisch noch klinisch relevant war. (erhöhte Löslichkeit)	

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
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 Raltegravir (400 mg zweimal/Tag und 1.200 mg einmal/Tag) 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 Raltegravir (400 mg zweimal/Tag und 1.200 mg einmal/Tag) oder Methadon erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Raltegravir 1.200 mg einmal täglich in der Schwangerschaft vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen nach Exposition mit Raltegravir 400 mg zweimal täglich im ersten Trimenon (mehr als 1.000 prospektiv beobachtete Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf eine Fehlbildungstoxizität hin. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen nach Exposition mit Raltegravir 400 mg zweimal täglich im zweiten und/oder dritten Trimenon (zwischen 300-1.000 prospektiv beobachtete Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko einer fetalen/neonatalen Toxizität hin.

Die Anwendung von Raltegravir 1.200 mg während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie (Antiretroviral Pregnancy Registry)

Ein Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie wurde zur Überwachung der maternalen bzw. fetalen Verläufe von Patientinnen, denen versehentlich während ihrer Schwangerschaft Raltegravir 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 der damit verbundenen Verminderung des Risikos einer vertikalen Übertragung von HIV auf das Neugeborene, Daten aus Tierstudien sowie klinische Erfahrungen bei schwangeren Frauen in Betracht gezogen werden, wenn die Sicherheit für den Fetus zu beurteilen ist.

Stillzeit

Raltegravir/Metabolite werden in die Muttermilch in solchen Mengen ausgeschieden, dass Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind wahrscheinlich sind. Daten, die aus tierexperimentellen Studien zur Pharmakodynamik und Toxikologie zur Verfügung stehen, haben gezeigt, dass Raltegravir und seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden (für Details siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

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 Raltegravir 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

In randomisierten klinischen Studien wurde Raltegravir 400 mg zweimal täglich in Kombination mit fixen oder optimierten Hintergrundtherapieregimen bei bisher unbehandelten (n = 547) und bei vorbehandelten (n = 462) Erwachsenen bis zu 96 Wochen lang angewendet. Weitere 531 bisher unbehandelte Erwachsene erhielten 1.200 mg Raltegravir einmal täglich mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat bis zu 96 Wochen lang. Siehe Abschnitt 5.1.

Kopfschmerzen, Übelkeit und Bauchschmerzen waren die am häufigsten unter der Therapie berichteten Nebenwirkungen. Immunrekonstitutionssyndrom und Ausschlag waren die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen. Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag in den klinischen Studien bei 5,0 % oder darunter.

Rhabdomyolyse wurde nach Markteinführung gelegentlich als schwerwiegende Nebenwirkung unter Raltegravir 400 mg zweimal täglich berichtet.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse, die von den Prüfern als im Kausalzusammenhang mit Raltegravir stehend (allein oder in Kombination mit anderen ART) beurteilt wurden, sowie Nebenwirkungen nach Markteinführung, sind nachfolgend nach Organklassen aufgelistet.

Die Häufigkeiten werden als häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) definiert.

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse Raltegravir (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

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse Raltegravir (allein oder in Kombination mit anderen ART)
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

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse Raltegravir (allein oder in Kombination mit anderen ART)
	Gelegentlich	Gastritis, Bauchbeschwerden, Bauchschmerzen, Druckempfindlichkeit im Abdomen, 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 Gelegentlich	Hautausschlag 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 Knochenkrankungen	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 Gelegentlich	Schwächegefühl, Müdigkeit, Fieber Beschwerden im Brustkorb, Schüttelfrost, Gesichtssödem, 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

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse Raltegravir (allein oder in Kombination mit anderen ART)
	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 durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	versehentliche Überdosis

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei vorbehandelten und bisher unbehandelten Patienten wurde in Studien unter Raltegravir 400 mg zweimal täglich 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 Raltegravir und in den Gruppen unter Vergleichsmedikation ähnlich.

Laborwertabweichungen der Kreatinkinase (Grad 2 bis Grad 4) wurden bei Patienten unter Raltegravir 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 und Autoimmunhepatitis) 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 Raltegravir und Darunavir als unter solchen mit Raltegravir ohne Darunavir oder solchen mit Darunavir ohne Raltegravir beobachtet. Hautausschlag, der vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt erachtet wurde, trat in ähnlicher Häufigkeit auf. Expositionsadjustiert betragen 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 ko-infizierte Patienten

In klinischen Studien waren 79 Patienten mit Hepatitis B, 84 Patienten mit Hepatitis C und 8 Patienten mit Hepatitis B und C ko-infiziert, die mit Raltegravir zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen HIV-1 behandelt wurden. Im Allgemeinen entsprach das Verträglichkeitsprofil von Raltegravir 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 der mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus ko-infizierten Patienten 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 Raltegravir behandelten ko-infizierten Patienten auf, im Vergleich zu 11 %, 10 % und 9 % aller anderen mit Raltegravir 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 Raltegravir behandelten ko-infizierten Patienten auf, im Vergleich zu 13 %, 13 % und 5 % aller anderen mit Raltegravir behandelten Patienten.

Kinder und Jugendliche

Die Darreichungsform der ISENTRESS 600 mg Filmtabletten wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche von 2 bis 18 Jahren

Raltegravir zweimal täglich 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 Raltegravir zweimal täglich 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 schwerwiegenden 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 zweimal täglich 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 schwerwiegenden allergischen, arzneimittelbedingten Hautausschlag (Grad 3), der zum Therapieabbruch führte.

HIV-1-exponierte Neugeborene

In die Studie IMPAACT P1110 (siehe Abschnitt 5.2) wurden nur Säuglinge aufgenommen, die frühestens nach der 37. Schwangerschaftswoche entbunden worden waren und mindestens 2 kg wogen. Sechzehn (16) Neugeborene erhielten 2 Dosen Isentress in den ersten beiden Lebenswochen, und 26 Neugeborene erhielten 6 Wochen lang täglich eine Dosis; alle wurden 24 Wochen nachbeobachtet. Es kam zu keinen arzneimittelbedingten unerwünschten klinischen Ereignissen und zu drei arzneimittelbedingten Laborwertabweichungen (eine vorübergehende Grad 4 Neutropenie bei einem Säugling unter einer Behandlung zur Prävention der Mutter-Kind-Übertragung [prevention of mother to child transmission, PMTCT], die Zidovudin enthielt und zwei Bilirubin-Erhöhungen [jeweils eine Grad 1 und Grad 2], die als nicht schwerwiegend erachtet wurden und keine spezifische Therapie erforderten).

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 Raltegravir 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, Integrase-Inhibitoren, ATC-Code: J05AJ01.

Wirkmechanismus

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 ± 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 Isolate, 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 IC₅₀-Werten zwischen 5 und 12 nM vertreten.

Resistenz

Die meisten Virusisolate von Patienten, die auf die Therapie mit Raltegravir nicht ansprachen, wiesen aufgrund von zwei oder mehr Integrase-Mutationen eine hochgradige Resistenz gegenüber Raltegravir auf.

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 Raltegravir 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, der Analyse der 240-Wochen-Daten einer randomisierten doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie (STARTMRK, Protokoll 021) bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten und der Analyse der 96-Wochen-Daten einer randomisierten doppelblinden, verum-kontrollierten Studie (ONCEMRK, Protokoll 292) bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten.

Wirksamkeit

Vorbehandelte erwachsene Patienten (400 mg zweimal täglich)

BENCHMRK 1 und BENCHMRK 2 (multizentrische, doppelblinde, randomisierte und plazebokontrollierte Studien) prüften die Verträglichkeit und die antiretrovirale Wirksamkeit von Raltegravir 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 Raltegravir 400 mg zweimal/Tag und unter Plazebo vergleichbar. Im Median waren die Patienten zuvor für 10 Jahre mit insgesamt 12 antiretroviralen Arzneimitteln behandelt worden. Bei der optimierten Hintergrundtherapie wurden 4 antiretrovirale Arzneimittel (im Median) 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 Raltegravir von 400 mg zweimal/Tag sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2
Ergebnisse für die Wirksamkeit in den Wochen 48 und 96

Parameter	48 Wochen		96 Wochen	
	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 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 der CD₄-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/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 und ≤ 200 Zellen/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 Zellen/mm ³	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)

BENCHMRK 1 und 2 gepoolt	48 Wochen		96 Wochen	
	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)

† 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/ml HIV-RNA/ml verwendet. Ebenso wurden bei virologischem Versagen zur Berechnung der mittleren Werte der Veränderung der CD₄-Zellzahlen die Ausgangswerte der CD₄-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 optimierte Hintergrundtherapie (OBT), die nicht mindestens einen potenten aktiven Wirkstoff enthielt.

Umstellung auf Raltegravir (400 mg zweimal täglich)

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 (400 mg zweimal täglich)

STARTMRK (multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie) bewertete die Sicherheit und antiretrovirale Wirksamkeit von Raltegravir 400 mg zweimal/Tag gegenüber Efavirenz 600 mg (vor dem Schlafengehen) in Kombination mit Emtricitabin (+) Tenofoviridisoproxilfumarat bei bisher unbehandelten HIV-infizierten Patienten mit HIV-RNA > 5.000 Kopien/ml. Die Randomisierung wurde stratifiziert durch das Screening des HIV-RNA-Spiegels (≤ 50.000 Kopien/ml und > 50.000 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 Raltegravir 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 Raltegravir erhielten, bei 241/280 (86,1 %), und in der Gruppe, die Efavirenz erhielten, bei 230/281 (81,9 %). Der Behandlungsunterschied (Raltegravir – Efavirenz) betrug 4,2 % zugunsten von Raltegravir mit einem 95 %-igen Konfidenzintervall (KI) von (-1,9; 10,3) und zeigte, dass Raltegravir gegenüber Efavirenz

nicht unterlegen ist (p-Wert der Nicht-Unterlegenheit <0,001). In Woche 240 betrug der Behandlungsunterschied (Raltegravir – 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 Raltegravir 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	
	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag (N = 281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)	Raltegravir 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/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 und ≤ 200 Zellen/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 Zellen/mm ³	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 der CD₄-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/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 und ≤ 200 Zellen/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 Zellen/mm ³	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/ml 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.

Raltegravir und Efavirenz wurden mit Emtricitabin (+) Tenofoviridisoproxilfumarat angewendet.

Bisher unbehandelte erwachsene Patienten (1.200 mg [2 x 600 mg] einmal täglich)

ONCEMRK (multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie, Protokoll 292) untersuchte die Sicherheit und antiretrovirale Wirkung von Raltegravir 1.200 mg einmal/Tag in Kombination mit Emtricitabin (+) Tenofoviridisoproxilfumarat gegenüber Raltegravir 400 mg zweimal/Tag in Kombination mit Emtricitabin (+) Tenofoviridisoproxilfumarat bei bisher unbehandelten HIV-infizierten Patienten mit HIV-RNA > 1.000 Kopien/ml. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach dem Screening des HIV-RNA-Spiegels (≤ 100.000 Kopien/ml und > 100.000 Kopien/ml) und dem Hepatitis-B- oder -C-Status (positiv oder negativ).

Demografische Merkmale (Geschlecht, Alter und ethnische Zugehörigkeit) sowie Ausgangswerte waren bei den Gruppen unter Raltegravir 1.200 mg einmal/Tag und Raltegravir 400 mg zweimal/Tag vergleichbar.

Ergebnisse der 48- und 96-Wochen-Analysen

Bezogen auf den primären Wirksamkeitsendpunkt lag der Anteil der Patienten, die einen HIV-RNA-Wert von < 40 Kopien/ml in Woche 48 erreichten in der Gruppe der Patienten, die Raltegravir 1.200 mg einmal/Tag erhielten, bei 472/531 (88,9 %), und in der Gruppe, die Raltegravir 400 mg zweimal/Tag erhielten, bei 235/266 (88,3 %). Der Unterschied zwischen beiden Therapien (Raltegravir 1.200 mg einmal/Tag und Raltegravir 400 mg zweimal/Tag) betrug 0,5 % mit einem 95 % Konfidenzintervall (KI) von (-4,2; 5,2). Daraus ergibt sich, dass Raltegravir 1.200 mg einmal/Tag gegenüber Raltegravir 400 mg zweimal/Tag nicht unterlegen ist.

Nach 96 Wochen lag der Anteil der Patienten, die einen HIV-RNA-Wert von < 40 Kopien/ml erreicht hatten, bei 433/531 (81,5 %) in der Gruppe der Patienten, die Raltegravir 1.200 mg einmal/Tag erhielten, und bei 213/266 (80,1 %) in der Gruppe, die Raltegravir 400 mg zweimal/Tag erhielten. Der Unterschied zwischen beiden Therapien (Raltegravir 1.200 mg einmal/Tag und Raltegravir 400 mg zweimal/Tag) betrug 1,5 % mit einem 95 % Konfidenzintervall (KI) von (-4,4; 7,3). Die Ergebnisse nach 48 und nach 96 Wochen der ONCEMRK-Studie sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4
Ergebnisse für die Wirksamkeit in Wochen 48 und 96

ONCEMRK Studie	48 Wochen		96 Wochen	
	Raltegravir 600 mg (1.200 mg einmal täglich) (N = 531)	Raltegravir 400 mg zweimal täglich (N = 266)	Raltegravir 600 mg (1.200 mg einmal täglich) (N = 531)	Raltegravir 400 mg zweimal täglich (N = 266)
Prozent HIV-RNA < 40 Kopien/ml (95 % KI)				
Alle Patienten [†]	88,9 (85,9; 91,4)	88,3 (83,9; 91,9)	81,5 (78,0; 84,8)	80,1 (74,8; 84,7)
Ausgangswert [‡]				
HIV-RNA > 100.000 Kopien/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 Kopien/ml	97,2 (94,9; 98,7)	97,7 (94,3; 99,4)	91,9 (88,5; 94,5)	93,0 (89,1; 97,1)
CD4-Zellzahl ≤ 200 Zellen/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 Zellen/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)
Viraler Subtyp Stamm 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-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)
Mittlere Änderung der CD4- Zellzahl (95 % KI), Zellen/mm³				
Alle Patienten [‡]	232 (215; 249)	234 (213; 255)	262 (243; 280)	262 (236; 288)
Ausgangswert [‡]				
HIV-RNA > 100.000 Kopien/ml	276 (245; 308)	256 (218; 294)	297 (263; 332)	281 (232; 329)
≤ 100.000 Kopien/ml	214 (194; 235)	225 (199; 251)	248 (225; 270)	254 (224; 285)
CD4-Zellzahl ≤ 200 Zellen/mm ³	209 (176; 243)	209 (172; 245)	239 (196; 281)	242 (188; 296)
> 200 Zellen/mm ³	235 (216; 255)	238 (214; 262)	265 (245; 286)	265 (237; 294)

Viraler Subtyp Stamm B	232 (209; 254)	240 (213; 266)	270 (245; 296)	267 (236; 297)
Non-B	233 (205; 261)	226 (191; 261)	246 (219; 274)	259 (211; 307)

† Abbruch gilt als Nichtansprechen: Patienten, die vorzeitig die Behandlung abbrachen, wurden als nicht auf die Therapie ansprechend gewertet. Aufgeführt ist der Anteil 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 40 Kopien/ml verwendet. Ebenso wurden bei virologischem Versagen zur Berechnung der mittleren Werte der Veränderung der CD₄-Zellzahlen die Ausgangswerte verwendet.

Raltegravir 1.200 mg einmal täglich und Raltegravir 400 mg zweimal täglich wurden mit Emtricitabin (+) Tenofovirisoproxilfumarat angewendet.

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 1.600 mg dosisproportional an. Die $C_{12\text{ Std}}$ von Raltegravir steigt im Bereich zwischen 100 und 800 mg dosisproportional, im Bereich zwischen 100 mg und 1.600 mg etwas schwächer als dosisproportional an.

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 $C_{12\text{ Std}}$ liegen Hinweise auf eine geringfügige Akkumulation vor. Die absolute Bioverfügbarkeit von Raltegravir wurde nicht bestimmt.

Raltegravir 1.200 mg einmal täglich im nüchternen Zustand eingenommen wird ebenfalls mit einer medianen T_{max} von ca. 1,5 bis 2 Stunden rasch resorbiert. Es führt zu einem ausgeprägteren Resorptionspeak mit einer Tendenz zu einer höheren C_{max} im Vergleich zu Raltegravir zweimal täglich (jeweils eine 400-mg-Tablette zweimal täglich). Zusätzlich hat die Darreichungsform der Raltegravir 600-mg-Filmtablette, welche für das Regime von 1.200 mg einmal täglich verwendet wird (zwei 600-mg-Tabletten), eine höhere relative Bioverfügbarkeit als die Darreichungsform der Raltegravir 400-mg-Filmtablette (um 21 bis 66 %). Nach der Resorption zeigen beide Darreichungsformen eine ähnliche systemische Pharmakokinetik. Nach einer Dosis von 1.200 mg einmal täglich betrug die $AUC_{0-24\text{ Std}}$ im Steady-State 53,7 h· μM , die C_{24} betrug 75,6 nM und die mediane T_{max} 1,50 Std.

Raltegravir 400 mg zweimal täglich kann zusammen mit oder ohne Mahlzeiten eingenommen werden. In den Pivotalstudien zur Sicherheit und Wirksamkeit bei HIV-positiven Patienten wurde Raltegravir ohne Berücksichtigung der Mahlzeiten eingenommen. Die Einnahme von mehreren Dosen Raltegravir nach einer mäßig fettreichen Mahlzeit führte zu einem klinisch nicht bedeutsamen Anstieg (13%) der Raltegravir-AUC im Vergleich zur Nüchtereinnahme. Die Raltegravir $C_{12\text{ Std}}$ 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. 2fache und erhöhte die $C_{12\text{ Std}}$ 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 $C_{12\text{ Std}}$ blieb im Wesentlichen unverändert. Eine Nahrungsaufnahme scheint die pharmakokinetische Variabilität im Vergleich zum Nüchternzustand zu erhöhen.

Raltegravir 600 mg Filmtabletten (2 x 600 mg einmal täglich) können zusammen mit oder ohne Mahlzeiten eingenommen werden. Eine Einzeldosis-Studie zum Einfluss der Nahrung zeigte, dass die 1.200 mg-Dosis einmal täglich im Vergleich zu 400 mg zweimal täglich ähnlich oder weniger durch Nahrung beeinflusst wurde, wobei sowohl fettarme als auch fettreiche Mahlzeiten untersucht wurden. Eine fettarme Mahlzeit mit Raltegravir 1.200 mg einmal täglich führte zu einer Abnahme der $AUC_{0-\infty}$ um 42 %, der C_{max} um 52 % und der $C_{24\text{ Std}}$ um 16 %. Die Einnahme einer sehr fettreichen Mahlzeit führte zu einem Anstieg der $AUC_{0-\infty}$ um 1,9 %, zu einer Abnahme der C_{max} um 28 % und einer Abnahme der $C_{24\text{ Std}}$ um 12 %.

Im Allgemeinen wurde eine beträchtliche Variabilität in der Pharmakokinetik von Raltegravir beobachtet. Für die beobachtete $C_{12\text{ Std}}$ 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 ca. 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 $C_{12\text{Std}}$ 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 $C_{12\text{Std}}$ 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 5 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 5
Pharmakokinetische Parameter von Raltegravir in IMPAACT P1066 nach Gabe der Dosierungen gemäß Abschnitt 4.2 (ohne Neugeborene)

Körpergewicht	Darreichungsform	Dosis	N*	Geometrisches Mittel	Geometrisches Mittel
				(%CV [†]) AUC _{0-12Std} (µM•Std)	(%CV [†]) C _{12Std} (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.					

Ältere Patienten

Es wurde kein klinisch bedeutender Einfluss des Lebensalters im untersuchten Altersbereich auf die Pharmakokinetik von Raltegravir 400 mg zweimal täglich festgestellt. Es wurde kein klinisch bedeutender Einfluss des Lebensalters im untersuchten Altersbereich (ONCEMRK) auf die Pharmakokinetik von Raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) einmal täglich 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) für Raltegravir 400 mg zweimal täglich feststellbar, weshalb kein klinisch relevanter Effekt auf die Pharmakokinetik von Raltegravir erwartet wird. Für Raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) einmal täglich zeigte eine PK-Populationsanalyse ebenfalls, dass der Einfluss von Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit oder Body-Mass-Index (BMI) klinisch nicht relevant ist.

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 der Fachinformation für die Darreichungsform der 400-mg-Filmtablette zweimal täglich). Da der Grad der Dialysierbarkeit von Raltegravir nicht bekannt ist, sollte eine Einnahme unmittelbar vor einer Dialysesitzung vermieden werden. Mit Raltegravir 1.200 mg einmal täglich wurden keine Studien zu Einschränkungen der Nierenfunktion durchgeführt; basierend auf den Ergebnissen mit der 400-mg-Filmtablette zweimal täglich wird jedoch kein klinisch relevanter Effekt erwartet.

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 der Fachinformation für die Darreichungsform der 400-mg-Filmtablette zweimal täglich). Mit Raltegravir 1.200 mg einmal täglich wurden keine Studien bei eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt; basierend auf den Ergebnissen mit der 400-mg-Filmtablette zweimal täglich wird jedoch kein klinisch relevanter Effekt für leichte bis mäßige Einschränkungen der Leberfunktion erwartet.

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

Eine Karzinogenitätsstudie mit Raltegravir bei Mäusen zeigte 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 1.200 mg einmal täglich. 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 Neoplasie könnte 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 ist 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 1.200 mg einmal täglich. 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, eine Variante im normalen Entwicklungsprozess, wurde bei Rattenfeten, deren Mütter Raltegravir in Dosen erhalten hatten, die ca. dem 4,4-fachen der beim Menschen empfohlenen Dosis (*Recommended Human Dose*, RHD) bezogen auf die $AUC_{0-24Std}$ entsprechen, festgestellt. Beim 3,4-fachen der humanen Exposition bezogen auf die RHD 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
- Hypromellose 2910
- Magnesiumstearat
- Croscarmellose-Natrium

Filmüberzug:

- Lactose-Monohydrat
- Hypromellose 2910
- Titandioxid
- Triacetin
- Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)
- Eisen(II,III)-oxid (E 172).

Die Tabletten können auch Spuren von Carnauba-Wachs enthalten.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche mit dem Trockenmittel fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus HDPE mit einem kindersicheren Verschluss aus Polypropylen, Induktionssiegel und Silica-Gel als Trockenmittel.

Zwei Packungsgrößen sind erhältlich: 1 Flasche mit 60 Tabletten und eine Bündelpackung mit 180 (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 B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/436/006
EU/1/07/436/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Dezember 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Mai 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

ISENTRESS 25 mg Kautabletten
ISENTRESS 100 mg Kautabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kautablette enthält 25 mg Raltegravir (als Raltegravir-Kalium).
Jede Kautablette enthält 100 mg Raltegravir (als Raltegravir-Kalium).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung der 25-mg-Kautabletten

Jede Kautablette enthält bis zu 0,54 mg Fructose, 0,47 mg Aspartam (E 951), 3,5 mg Sucrose und 1,5 mg Sorbitol (E 420).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung der 100-mg-Kautabletten

Jede Kautablette enthält bis zu 1,07 mg Fructose, 0,93 mg Aspartam (E 951), 7 mg Sucrose und 2,9 mg Sorbitol (E 420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette

25-mg-Kautabletten

Hellgelbe, runde Kautablette mit dem MSD Firmenlogo auf der einen und der Aufschrift "473" auf der anderen Seite.

100-mg-Kautabletten

Hellorange, ovale Kautablette mit einer beidseitigen Bruchrille sowie mit dem MSD Firmenlogo und der Aufschrift "477" auf der einen Seite und ohne Aufschrift auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen zu 50 mg geteilt werden.

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) (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).

Die Höchstdosis der Kautablette beträgt 300 mg zweimal täglich.

Da die pharmakokinetischen Profile der Darreichungsformen unterschiedlich sind, sollten weder die Kautabletten noch das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen durch die 400-mg-Filmtabletten oder 600-mg-Filmtabletten 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.

Kinder und Jugendliche

Kinder mit einem Gewicht von mindestens 11 kg erhalten die Kautabletten – wie in Tabellen 1 und 2 dargestellt – in einer gewichtsabhängigen Dosis, bis zu einer Höchstdosis von 300 mg zweimal täglich. Die Kautabletten stehen in den Stärken 25 mg und 100 mg (mit Bruchrille) zur Verfügung. Zu der begrenzten Datengrundlage für diese Empfehlungen siehe Abschnitt 5.2.

Tabelle 1

Empfohlene Dosis* für ISENTRESS Kautabletten für Kinder und jugendliche Patienten mit einem Gewicht ab 25 kg

Körpergewicht (kg)	Dosis	Anzahl Kautabletten
25 bis unter 28	150 mg zweimal täglich	1,5 x 100 mg [†] zweimal täglich
28 bis unter 40	200 mg zweimal täglich	2 x 100 mg zweimal täglich
40 und darüber	300 mg zweimal täglich	3 x 100 mg zweimal täglich

* Die gewichtsabhängige Dosierungsempfehlung für die Kautabletten beruht auf einer Dosis von ca. 6 mg/kg zweimal täglich (siehe Abschnitt 5.2).
[†] Die 100-mg-Kautablette kann in zwei gleiche Dosen zu je 50 mg geteilt werden. Jedoch sollte ein Teilen der Tabletten möglichst vermieden werden.

Bei einem Alter von mindestens 4 Wochen und einem Gewicht ab 3 kg bis unter 25 kg: gewichtsabhängige Dosierung wie in Tabelle 2.

Für Patienten mit einem Gewicht von 11 bis 20 kg können entweder die Kautabletten oder das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen angewendet werden, wie in Tabelle 2 angegeben. Die Patienten können das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhalten, solange sie weniger als 20 kg wiegen. Die entsprechende Dosierung finden Sie in Tabelle 2 (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 2

Empfohlene Dosis* für ISENTRESS Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Kautabletten für Kinder ab 4 Wochen und jugendliche Patienten mit einem Gewicht von 3 bis 25 kg

Körpergewicht (kg)	Volumen (Dosis) der Suspension, die gegeben werden soll	Anzahl der Kautabletten
3 bis unter 4	2,5 ml (25 mg) zweimal täglich	
4 bis unter 6	3 ml (30 mg) zweimal täglich	
6 bis unter 8	4 ml (40 mg) zweimal täglich	
8 bis unter 11	6 ml (60 mg) zweimal täglich	
11 bis unter 14 [†]	8 ml (80 mg) zweimal täglich	3 x 25 mg zweimal täglich
14 bis unter 20 [†]	10 ml (100 mg) zweimal täglich	1 x 100 mg zweimal täglich
20 bis unter 25		1,5 x 100 mg [‡] zweimal täglich

* Die gewichtsabhängige Dosierungsempfehlung für die Kautabletten und die Suspension zum Einnehmen in 10 ml Wasser beruht auf einer Dosis von ca. 6 mg/kg zweimal täglich (siehe Abschnitt 5.2).
[†] Für ein Gewicht von 11 bis 20 kg sind beide Darreichungsformen verwendbar.
 Anmerkung: Die Kautabletten stehen in den Stärken 25 mg und 100 mg zur Verfügung.
[‡] Die 100-mg-Kautablette kann in zwei gleiche Dosen zu je 50 mg geteilt werden. Jedoch sollte ein Teilen der Tabletten möglichst vermieden werden.

Für Frühgeborene stehen keine Daten zur Verfügung. Die Anwendung von ISENTRESS wird daher für Frühgeborene nicht empfohlen.

Die Patienten sind anzuweisen, Arzttermine einzuhalten, da die Dosis von ISENTRESS dem Wachstum des Kindes angepasst werden sollte.

Verfügbarkeit weiterer Darreichungsformen und Stärken

ISENTRESS steht auch als 400-mg-Filmtablette und als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zur Verfügung. Bitte beachten Sie die weiteren Dosierungsangaben der jeweiligen Fachinformationen für die 400-mg-Filmtabletten und das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Sicherheit und Wirksamkeit von Raltegravir wurden bei Frühgeborenen (< 37 Schwangerschaftswochen) und Neugeborenen mit einem geringen Geburtsgewicht (unter 2.000 g) nicht untersucht. Für diese Patientengruppen stehen keine Daten zur Verfügung und daher sind keine Dosisempfehlungen möglich.

ISENTRESS steht auch als 600-mg-Filmtablette zur einmal täglichen Einnahme von 1.200 mg (zwei 600-mg-Filmtabletten) für Erwachsene, Kinder und jugendliche Patienten (mit einem Gewicht von mindestens 40 kg) zur Behandlung therapienaiver Patienten oder von Patienten, deren Viruslast bereits durch ein Regime mit Isentress 400 mg zweimal täglich supprimiert ist, zur Verfügung. Bitte beachten Sie die weiteren Dosierungsangaben der Fachinformation für die 600-mg-Filmtabletten.

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).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

ISENTRESS Kautabletten können unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

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

Allgemeine Hinweise

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.

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 auf die Anwendung in Kombination mit zwei Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) (Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat) begrenzt.

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. Raltegravir 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-jirovecii* (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 und Autoimmunhepatitis) 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 Raltegravir mit aluminium- und magnesiumhaltigen Antazida reduzierte die Plasmaspiegel von Raltegravir. Daher wird die Kombination von Raltegravir mit aluminium- und/oder magnesiumhaltigen Antazida nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Rifampicin

Bei Kombination von Raltegravir 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 Raltegravir in Erwägung gezogen werden. Es liegen keine Daten zu einer Kombination von Raltegravir 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 Raltegravir 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 Leberversagen gekennzeichnet. Raltegravir 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, Gesichtssödem, 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 Raltegravir oder anderer in Betracht kommender Arzneimittel nach dem Beginn eines schweren Hautausschlags kann zu einer lebensbedrohlichen Reaktion führen.

Hautausschlag

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

Kautabletten 25 mg

Fructose

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 0,54 mg Fructose pro Tablette. Fructose kann die Zähne schädigen.

Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 1,5 mg Sorbitol (E 420) pro Tablette. Der Sorbitolgehalt oral angewandeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewandeten Arzneimitteln beeinflussen.

Aspartam

Dieses Arzneimittel enthält Aspartam (E 951), eine Quelle für Phenylalanin. Jede 25 mg Kautablette enthält bis zu 0,47 mg Aspartam, entsprechend bis zu 0,05 mg Phenylalanin. Es kann für Patienten mit Phenylketonurie schädlich sein.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Sucrose

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 3,5 mg Sucrose in jeder 25 mg Kautablette.

Es kann schädlich für die Zähne sein.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Kautabletten 100 mg

Fructose

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 1,07 mg Fructose pro Tablette.

Fructose kann die Zähne schädigen.

Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 2,9 mg Sorbitol (E 420) pro Tablette.

Der Sorbitolgehalt oral angewandeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

Aspartam

Dieses Arzneimittel enthält Aspartam (E 951), eine Quelle für Phenylalanin. Jede 100 mg Kautablette enthält bis zu 0,93 mg Aspartam, entsprechend bis zu 0,10 mg Phenylalanin. Es kann für Patienten mit Phenylketonurie schädlich sein.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Sucrose

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 7 mg Sucrose in jeder 100 mg Kautablette.

Es kann schädlich für die Zähne sein.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien zeigen, dass Raltegravir kein Substrat der Cytochrom-P450-(CYP)-Enzyme ist, und dass es weder CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A noch die UDP-Glukuronosyltransferasen (UGTs) 1A1 und 2B7 hemmt. Raltegravir induziert nicht CYP3A4 und hemmt nicht den P-Glykoprotein-vermittelten Transport.

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.

Es wurde eine beträchtliche inter- und intraindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik von Raltegravir beobachtet.

Wirkung von Raltegravir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

In einigen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von Raltegravir 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 Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Raltegravir

Da Raltegravir hauptsächlich über UGT1A1 verstoffwechselt wird, sollte eine Kombination von Raltegravir 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 Raltegravir in Erwägung gezogen werden. Es liegen keine Daten zu einer Kombination von Raltegravir 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 Raltegravir kombiniert werden.

Eine Kombination von Raltegravir 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 Tenofoviridisoproxilfumarat den Plasmaspiegel von Raltegravir erhöhen. Der Mechanismus dieser Wirkung ist jedoch nicht bekannt (siehe Tabelle 3). In den klinischen Studien wendete ein großer Teil der Patienten in der optimierten Hintergrundtherapie Atazanavir und/oder Tenofoviridisoproxilfumarat an, beides Substanzen, die einen Anstieg des Plasmaspiegels von Raltegravir bewirken. Das beobachtete Verträglichkeitsprofil bei Patienten unter Atazanavir und/oder Tenofoviridisoproxilfumarat war im Allgemeinen dem der Patienten ähnlich, die diese Substanzen nicht verwendeten. Daher ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Kombination von Raltegravir 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 Raltegravir reduzierte die Plasmaspiegel von Raltegravir signifikant. Daher wird die Kombination aluminium- und/oder magnesiumhaltiger Antazida mit Raltegravir nicht empfohlen. Die Kombination von Raltegravir mit einem kalziumcarbonathaltigen Antazidum verminderte die Plasmaspiegel von Raltegravir; diese Interaktion wird jedoch nicht als klinisch relevant erachtet. Daher ist bei einer Kombination von Raltegravir mit kalziumcarbonathaltigen Antazida keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Kombination von Raltegravir 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 3). Das Sicherheitsprofil bei Patienten in Phase-III-Studien, die Protonenpumpenhemmer oder H₂-Antagonisten einnahmen, war vergleichbar mit dem bei Patienten, die diese Antazida nicht einnahmen. Daher ist keine Dosisanpassung bei der Einnahme von Protonenpumpenhemmern oder H₂-Antagonisten erforderlich.

Alle Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Tabelle 3
Pharmakokinetische Interaktionsdaten

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
<i>Proteaseinhibitoren (PI)</i>		
Atazanavir/Ritonavir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 41 % Raltegravir C _{12 Std} ↑ 77 % Raltegravir C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1-Hemmung)	Keine Dosisanpassung für Raltegravir 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 Raltegravir erforderlich.
<i>Non-Nukleosidale-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)</i>		
Efavirenz (Raltegravir 400 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↓ 36 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 21 % Raltegravir C _{max} ↓ 36 % (UGT1A1-Induktion)	Keine Dosisanpassung für Raltegravir 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 Raltegravir oder Etravirin erforderlich.
<i>Nukleosidale/-tidale-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Tenofoviridisoproxilfumarat (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 Raltegravir oder Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
<i>CCR5 Inhibitoren</i>		
Maraviroc (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 37 % Raltegravir C _{12Std} ↓ 28 % Raltegravir C _{max} ↓ 33 % (Mechanismus der Wechselwirkung nicht bekannt) Maraviroc AUC ↓ 14 % Maraviroc C _{12Std} ↓ 10 % Maraviroc C _{max} ↓ 21 %	Keine Dosisanpassung für Raltegravir oder Maraviroc erforderlich.
HCV VIROSTATIKA		
<i>NS3/4A Protease-Inhibitoren (PI)</i>		
Boceprevir (Raltegravir 400 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↑ 4 % Raltegravir C _{12Std} ↓ 25 % Raltegravir C _{max} ↑ 11 % (Mechanismus der Wechselwirkung nicht bekannt)	Keine Dosisanpassung für Raltegravir oder Boceprevir erforderlich.
ANTIBIOTIKA		
<i>Antimykobakteriell wirksame Arzneimittel</i>		
Rifampicin (Raltegravir 400 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↓ 40 % Raltegravir C _{12Std} ↓ 61 % Raltegravir C _{max} ↓ 38 % (UGT1A1-Induktion)	Rifampicin erniedrigt den Plasmaspiegel von Raltegravir. Wenn eine Kombination mit Rifampicin unvermeidlich ist, kann eine Verdoppelung der Dosis von Raltegravir 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 Raltegravir 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.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
METALLKATIONENHALTIGE ANTAZIDA		
Aluminium- und Magnesiumhydroxid-haltige Antazida (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	<p>Raltegravir AUC ↓ 49 % Raltegravir C_{12 Std} ↓ 63 % Raltegravir C_{max} ↓ 44 %</p> <p><u>2 Stunden vor Raltegravir</u> Raltegravir AUC ↓ 51 % Raltegravir C_{12 Std} ↓ 56 % Raltegravir C_{max} ↓ 51 %</p> <p><u>2 Stunden nach Raltegravir</u> Raltegravir AUC ↓ 30 % Raltegravir C_{12 Std} ↓ 57 % Raltegravir C_{max} ↓ 24 %</p> <p><u>6 Stunden vor Raltegravir</u> Raltegravir AUC ↓ 13 % Raltegravir C_{12 Std} ↓ 50 % Raltegravir C_{max} ↓ 10 %</p> <p><u>6 Stunden nach Raltegravir</u> Raltegravir AUC ↓ 11 % Raltegravir C_{12 Std} ↓ 49 % Raltegravir C_{max} ↓ 10 %</p> <p>(Chelatbildung der Metallkationen)</p>	Aluminium- und magnesiumhaltige Antazida vermindern die Plasmaspiegel von Raltegravir. Die Kombination von Raltegravir mit aluminium- und/oder magnesiumhaltigen Antazida wird nicht empfohlen.
Kalziumcarbonathaltige Antazida (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	<p>Raltegravir AUC ↓ 55 % Raltegravir C_{12 Std} ↓ 32 % Raltegravir C_{max} ↓ 52 %</p> <p>(Chelatbildung der Metallkationen)</p>	Keine Dosisanpassung für Raltegravir erforderlich.
Andere METALLKATIONEN		
Eisensalze	<p>Erwartet: Raltegravir AUC ↓</p> <p>(Chelatbildung der Metallkationen)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung wird erwartet, dass Eisensalze die Plasmaspiegel von Raltegravir vermindern; die Einnahme der Eisensalze mit einem Abstand von mindestens 2 Stunden zu der Einnahme von Raltegravir erlaubt möglicherweise, diesen Effekt zu begrenzen.
H₂-ANTAGONISTEN UND PROTONENPUMPENHEMMER		
Omeprazol (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	<p>Raltegravir AUC ↑ 37 % Raltegravir C_{12 Std} ↑ 24 % Raltegravir C_{max} ↑ 51 %</p> <p>(erhöhte Löslichkeit)</p>	Keine Dosisanpassung für Raltegravir erforderlich.
Famotidin (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	<p>Raltegravir AUC ↑ 44 % Raltegravir C_{12 Std} ↑ 6 % Raltegravir C_{max} ↑ 60 %</p> <p>(erhöhte Löslichkeit)</p>	Keine Dosisanpassung für Raltegravir erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
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 Raltegravir 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 Raltegravir oder Methadon erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Raltegravir Kautabletten in der Schwangerschaft vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen nach Exposition mit Raltegravir 400 mg zweimal täglich im ersten Trimenon (mehr als 1.000 prospektiv beobachtete Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf eine Fehlbildungstoxizität hin. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen nach Exposition mit Raltegravir 400 mg zweimal täglich im zweiten und/oder dritten Trimenon (zwischen 300-1.000 prospektiv beobachtete Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko einer fetalen/neonatalen Toxizität hin.

Raltegravir Kautabletten sollten in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt. Siehe Abschnitt 4.2 für Dosisempfehlungen.

Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie (Antiretroviral Pregnancy Registry)

Ein Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie wurde zur Überwachung der maternalen bzw. fetalen Verläufe von Patientinnen, denen versehentlich während ihrer Schwangerschaft Raltegravir 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 der damit verbundenen Verminderung des Risikos einer vertikalen Übertragung von HIV auf das Neugeborene, Daten aus Tierstudien sowie klinische Erfahrungen bei schwangeren Frauen in Betracht gezogen werden, wenn die Sicherheit für den Fetus zu beurteilen ist.

Stillzeit

Raltegravir/Metabolite werden in die Muttermilch in solchen Mengen ausgeschieden, dass Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind wahrscheinlich sind. Daten, die aus tierexperimentellen Studien zur Pharmakodynamik und Toxikologie zur Verfügung stehen, haben gezeigt, dass Raltegravir und seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden (für Details siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

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 Raltegravir 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

In randomisierten klinischen Studien wurde Raltegravir 400 mg zweimal täglich in Kombination mit fixen oder optimierten Hintergrundtherapieregimen bei bisher unbehandelten (n = 547) und bei vorbehandelten (n = 462) Erwachsenen bis zu 96 Wochen lang angewendet. Weitere 531 bisher unbehandelte Erwachsene erhielten 1.200 mg Raltegravir einmal täglich mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat bis zu 96 Wochen lang. Siehe Abschnitt 5.1.

Kopfschmerzen, Übelkeit und Bauchschmerzen waren die am häufigsten unter der Therapie berichteten Nebenwirkungen. Immunkonstitutionssyndrom und Ausschlag waren die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen. Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag in den klinischen Studien bei 5,0 % oder darunter.

Rhabdomyolyse wurde nach Markteinführung gelegentlich als schwerwiegende Nebenwirkung unter Raltegravir 400 mg zweimal täglich berichtet.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse, die von den Prüfarzten als im Kausalzusammenhang mit Raltegravir stehend (allein oder in Kombination mit anderen ART) beurteilt wurden sowie Nebenwirkungen nach Markteinführung, sind nachfolgend nach Organklassen aufgelistet.

Die Häufigkeiten werden als häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) definiert.

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse Raltegravir (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

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse Raltegravir (allein oder in Kombination mit anderen ART)
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, Bauchschmerzen, Druckempfindlichkeit im Abdomen, Beschwerden im Anorektalbereich, Obstipation, Mundtrockenheit, Beschwerden im Oberbauch, erosive Entzündung des Zwölffingerdarms, Aufstoßen, gastroösophageale Refluxkrankheit, Zahnfleischentzündung, Glossitis, Schluckbeschwerden, akute Pankreatitis, Magengeschwür, rektale Hämorrhagie

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse Raltegravir (allein oder in Kombination mit anderen ART)
Leber-und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatitis, Verfettung der Leber; Alkohol- Hepatitis, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Gelegentlich	Hautausschlag 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, Arzneimittlexanthem 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 Gelegentlich	Schwächegefühl, Müdigkeit, Fieber 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

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse Raltegravir (allein oder in Kombination mit anderen ART)
	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 durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	versehentliche Überdosis

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei vorbehandelten und bisher unbehandelten Patienten wurde unter Raltegravir 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 Raltegravir und in den Gruppen unter Vergleichsmedikation ähnlich.

Laborwertabweichungen der Kreatinkinase (Grad 2 bis Grad 4) wurden bei Patienten unter Raltegravir 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 und Autoimmunhepatitis) 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 Raltegravir und Darunavir als unter solchen mit Raltegravir ohne Darunavir oder solchen mit Darunavir ohne Raltegravir beobachtet. Hautausschlag, der vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt erachtet wurde, trat in ähnlicher Häufigkeit auf. Expositionsadjustiert betragen 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 ko-infizierte Patienten

In klinischen Studien waren 79 Patienten mit Hepatitis B, 84 Patienten mit Hepatitis C und 8 Patienten mit Hepatitis B und C ko-infiziert, die mit Raltegravir zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen HIV-1 behandelt wurden. Im Allgemeinen entsprach das Verträglichkeitsprofil von Raltegravir 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 der mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus ko-infizierten Patienten 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 Raltegravir behandelten ko-infizierten Patienten auf, im Vergleich zu 11 %, 10 % und 9 % aller anderen mit Raltegravir 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 Raltegravir behandelten ko-infizierten Patienten auf, im Vergleich zu 13 %, 13 % und 5 % aller anderen mit Raltegravir behandelten Patienten.

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 Raltegravir 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 schwerwiegenden 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 schwerwiegenden allergischen, arzneimittelbedingten Hautausschlag (Grad 3), der zum Therapieabbruch führte.

HIV-1-exponierte Neugeborene

In die Studie IMPAACT P1110 (siehe Abschnitt 5.2) wurden nur Säuglinge aufgenommen, die frühestens nach der 37. Schwangerschaftswoche entbunden worden waren und mindestens 2 kg wogen. Sechzehn (16) Neugeborene erhielten 2 Dosen Isentress in den ersten beiden Lebenswochen, und 26 Neugeborene erhielten 6 Wochen lang täglich eine Dosis; alle wurden 24 Wochen nachbeobachtet. Es kam zu keinen arzneimittelbedingten unerwünschten klinischen Ereignissen und

zu drei arzneimittelbedingten Laborwertabweichungen (eine vorübergehende Grad 4 Neutropenie bei einem Säugling unter einer Behandlung zur Prävention der Mutter-Kind-Übertragung [prevention of mother to child transmission, PMTCT], die Zidovudin enthielt und zwei Bilirubin-Erhöhungen [jeweils eine Grad 1 und Grad 2], die als nicht schwerwiegend erachtet wurden und keine spezifische Therapie erforderten).

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 Raltegravir 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, Integrase-Inhibitoren, ATC-Code: J05AJ01.

Wirkmechanismus

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 ± 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 Integrase-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 Raltegravir 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 Raltegravir 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 Raltegravir 400 mg zweimal/Tag und unter Plazebo vergleichbar. Im Median waren die Patienten zuvor für 10 Jahre mit insgesamt 12 antiretroviralen Arzneimitteln behandelt worden. Bei der optimierten Hintergrundtherapie wurden 4 antiretrovirale Arzneimittel (im Median) 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 Raltegravir von 400 mg zweimal/Tag sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4
Ergebnisse für die Wirksamkeit in den Wochen 48 und 96

Parameter	48 Wochen		96 Wochen	
	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 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 der CD₄-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/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 und ≤ 200 Zellen/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 Zellen/mm ³	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)

BENCHMRK 1 und 2 gepoolt	48 Wochen		96 Wochen	
	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)
Parameter				

† 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/ml HIV-RNA/ml verwendet. Ebenso wurden bei virologischem Versagen zur Berechnung der mittleren Werte der Veränderung der CD₄-Zellzahlen die Ausgangswerte der CD₄-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 optimierte 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 Raltegravir 400 mg zweimal/Tag gegenüber Efavirenz 600 mg (vor dem Schlafengehen) in Kombination mit Emtricitabin (+) Tenofoviridisoproxilfumarat bei bisher unbehandelten HIV-infizierten Patienten mit HIV-RNA > 5.000 Kopien/ml. Die Randomisierung wurde stratifiziert durch das Screening des HIV-RNA-Spiegels (≤ 50.000 Kopien/ml und > 50.000 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 Raltegravir 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 Raltegravir erhielten, bei 241/280 (86,1 %), und in der Gruppe, die Efavirenz erhielten, bei 230/281 (81,9 %). Der Behandlungsunterschied (Raltegravir – Efavirenz) betrug 4,2 % zugunsten von Raltegravir mit einem 95 %-igen Konfidenzintervall (KI) von (-1,9; 10,3) und zeigte, dass Raltegravir gegenüber Efavirenz

nicht unterlegen ist (p-Wert der Nicht-Unterlegenheit <0,001). In Woche 240 betrug der Behandlungsunterschied (Raltegravir – 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 Raltegravir von 400 mg zweimal/Tag behandelt wurden, sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5
Ergebnisse für die Wirksamkeit in Woche 48 und 240

STARTMRK-Studie	48 Wochen		240 Wochen	
	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag (N = 281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)	Raltegravir 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/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 und ≤ 200 Zellen/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 Zellen/mm ³	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 der CD₄-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/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 und ≤ 200 Zellen/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 Zellen/mm ³	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/ml 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.

Raltegravir und Efavirenz wurden mit Emtricitabin (+) Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Kurzzeitsicherheit. Nach der Dosisfindung wurden weitere Patienten eingeschlossen, um Langzeitsicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit zu bewerten. Von den 126 Patienten erhielten 96 Raltegravir in der empfohlenen Dosierung (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 6
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 ≥ 1 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-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 zu 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 OBТ gegeben, die bei zwei Drittel der Patienten Lopinavir und Ritonavir enthielt.

Tabelle 7

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

Parameter	<u>N = 26</u>	
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.

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 1.600 mg dosisproportional an. Die C_{12 Std} von Raltegravir steigt im Bereich zwischen 100 und 800 mg dosisproportional, im Bereich zwischen 100 mg und 1.600 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 $C_{12\text{Std}}$ liegen Hinweise auf eine geringfügige Akkumulation vor. Die absolute Bioverfügbarkeit von Raltegravir wurde nicht bestimmt.

Raltegravir kann zusammen mit oder ohne Mahlzeiten eingenommen werden. In den Pivotalstudien zur Sicherheit und Wirksamkeit bei HIV-positiven Patienten wurde Raltegravir ohne Berücksichtigung der Mahlzeiten eingenommen. Die Einnahme von mehreren Dosen Raltegravir nach einer mäßig fettreichen Mahlzeit führte zu einem klinisch nicht bedeutsamen Anstieg (13%) der Raltegravir-AUC im Vergleich zur Nüchtereinnahme. Die Raltegravir $C_{12\text{Std}}$ 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. 2fache und erhöhte die $C_{12\text{Std}}$ 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 $C_{12\text{Std}}$ 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 $C_{12\text{Std}}$ 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 ca. 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 $C_{12\text{Std}}$ 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_{12Std} 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 8 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 8
Pharmakokinetische Parameter von Raltegravir in IMPAACT P1066 nach Gabe der Dosierungen gemäß Abschnitt 4.2 (ohne Neugeborene)

Körpergewicht	Darreichungsform	Dosis	N*	Geometrisches Mittel (%CV†) AUC_{0-12Std} (µM•Std)	Geometrisches Mittel (%CV†) C_{12Std} (nM)
≥25 kg	Filmtablette	400 mg zweimal täglich	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥25 kg	Kautablette	Gewichtsabhängige Dosierung, siehe Tabelle 1	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 bis unter 25 kg	Kautablette	Gewichtsabhängige Dosierung, siehe Tabelle 2	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.

Ältere Patienten

Es wurde kein klinisch bedeutender Einfluss des Lebensalters im untersuchten Altersbereich bei gesunden Probanden und bei Patienten mit HIV-1-Infektion (19 bis 84 Jahre, mit wenigen Personen 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

Eine Karzinogenitätsstudie mit Raltegravir bei Mäusen zeigte 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 Neoplasie könnte 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 ist 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, eine Variante im normalen Entwicklungsprozess, wurde bei Rattenfeten, deren Mütter Raltegravir in Dosen erhalten hatten, die ca. dem 4,4-fachen der humanen Exposition bei 400 mg zweimal täglich (bezogen auf die $AUC_{0-24Std}$) entsprechen, festgestellt. Beim 3,4-fachen der humanen Exposition von 400 mg zweimal täglich (bezogen auf die $AUC_{0-24Std}$) wurden keine Auswirkungen auf die Entwicklung beobachtet. Bei Kaninchen wurden keine vergleichbaren Ergebnisse beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

25-mg-Kautablette:

- Hyprolose
- Sucralose

- Saccharin-Natrium
- Natriumcitrat (Ph.Eur.)
- Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
- Ammoniumglycyrrhizat (Ph.Eur.)
- Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420)
- Fructose (Ph.Eur.)
- Bananen-Aroma
- Orangen-Aroma
- Aroma zur Maskierung
- Aspartam (E 951)
- Sucrose
- Crospovidon, Typ A
- Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.)
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Hypromellose 2910/6cP
- Macrogol/PEG 400
- Ethylcellulose 20 cP
- Ammoniumhydroxid
- Mittelkettige Triglyceride
- Ölsäure
- Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)

100-mg-Kautablette:

- Hyprolose
- Sucralose
- Saccharin-Natrium
- Natriumcitrat (Ph.Eur.)
- Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
- Ammoniumglycyrrhizat (Ph.Eur.)
- Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420)
- Fructose (Ph.Eur.)
- Bananen-Aroma
- Orangen-Aroma
- Aroma zur Maskierung
- Aspartam (E 951)
- Sucrose
- Crospovidon, Typ A
- Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.)
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Hypromellose 2910/6cP
- Macrogol/PEG 400
- Ethylcellulose 20 cP
- Ammoniumhydroxid
- Mittelkettige Triglyceride
- Ölsäure
- Eisen(III)-oxid (E 172)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche zusammen mit dem Trockenmittel fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen, Induktionssiegel und Silica-Gel als Trockenmittel: 60 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Dezember 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Mai 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ISENTRESS 100 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 100 mg Raltegravir (als Raltegravir-Kalium). Nach Zubereitung hat die Suspension zum Einnehmen eine Konzentration von 10 mg pro ml.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder Beutel enthält bis zu: 0,5 mg Fructose, 1,5 mg Sorbitol und 4,7 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Weißes bis cremefarbiges körniges Pulver, das gelbe oder beige-braune Partikel enthalten kann, in einem Beutel zur Abgabe von Einzeldosen.

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) (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).

Da die pharmakokinetischen Profile der Darreichungsformen unterschiedlich sind, sollten weder das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen noch die Kautabletten durch die 400-mg-Filmtabletten oder 600-mg-Filmtabletten ersetzt werden (siehe Abschnitt 5.2). Das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und die Kautabletten wurden nicht bei HIV-infizierten Jugendlichen (12 bis 18 Jahre) oder Erwachsenen untersucht.

Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder

Die Dosierung ist von Geburt an gewichtsabhängig, wie in Tabellen 1 und 2 dargestellt. Die Patienten können das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen weiterhin erhalten, solange sie weniger als 20 kg wiegen. Kinder, die zwischen 11 und 20 kg wiegen, können entweder das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen oder die Kautabletten gemäß Tabelle 1 erhalten (siehe Abschnitt 5.2). Bitte beachten Sie die weiteren Dosierungsangaben in der Fachinformation der Kautabletten.

Sicherheit und Wirksamkeit von Raltegravir wurden bei Frühgeborenen (< 37 Schwangerschaftswochen) und Neugeborenen mit einem geringen Geburtsgewicht (unter

2.000 g) nicht untersucht. Für diese Patientengruppen stehen keine Daten zur Verfügung und daher sind keine Dosisempfehlungen möglich.

Tabelle 1

Empfohlene Dosis* für ISENTRESS Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Kautabletten für Kinder ab 4 Wochen und jugendliche Patienten mit einem Gewicht von 3 bis 25 kg

Körpergewicht (kg)	Volumen (Dosis) der Suspension, die gegeben werden soll	Anzahl der Kautabletten
3 bis unter 4	2,5 ml (25 mg) zweimal täglich	
4 bis unter 6	3 ml (30 mg) zweimal täglich	
6 bis unter 8	4 ml (40 mg) zweimal täglich	
8 bis unter 11	6 ml (60 mg) zweimal täglich	
11 bis unter 14 [†]	8 ml (80 mg) zweimal täglich	3 x 25 mg zweimal täglich
14 bis unter 20 [†]	10 ml (100 mg) zweimal täglich	1 x 100 mg zweimal täglich
20 bis unter 25		1,5 x 100 mg [‡] zweimal täglich

* Die gewichtsabhängige Dosierungsempfehlung für die Kautabletten und die Suspension zum Einnehmen in 10 ml Wasser beruht auf einer Dosis von ca. 6 mg/kg zweimal täglich (siehe Abschnitt 5.2).
[†]Für ein Gewicht von 11 bis 20 kg sind beide Darreichungsformen verwendbar.
 Anmerkung: Die Kautabletten stehen in den Stärken 25 mg und 100 mg zur Verfügung.
[‡] Die 100-mg-Kautablette kann in zwei gleiche Dosen zu je 50 mg geteilt werden. Jedoch sollte ein Teilen der Tabletten möglichst vermieden werden.

Tabelle 2

Empfohlene Dosis für ISENTRESS Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für reifgeborene Kinder (von der Geburt bis zu einem Alter von 4 Wochen [28 Tage]*)

Anmerkung: Wenn die Mutter ISENTRESS 2-24 Stunden vor der Entbindung eingenommen hat, sollte das Kind die erste Dosis 24-48 Stunden nach der Geburt erhalten.

Körpergewicht (kg)	Volumen (Dosis) der Suspension, die gegeben werden soll
Geburt bis 1 Woche – einmal tägliche Dosierung[†]	
2 bis unter 3	0,4 ml (4 mg) einmal täglich
3 bis unter 4	0,5 ml (5 mg) einmal täglich
4 bis unter 5	0,7 ml (7 mg) einmal täglich
1 bis 4 Wochen – zweimal tägliche Dosierung[‡]	
2 bis unter 3	0,8 ml (8 mg) zweimal täglich
3 bis unter 4	1 ml (10 mg) zweimal täglich
4 bis unter 5	1,5 ml (15 mg) zweimal täglich

*Für Frühgeborene stehen keine Daten zur Verfügung. Die Anwendung von ISENTRESS wird für Frühgeborene nicht empfohlen.
[†]Die Dosierungsempfehlungen beruhen auf einer Dosis von ca. 1,5 mg/kg.
[‡] Die Dosierungsempfehlungen beruhen auf einer Dosis von ca. 3 mg/kg.

Die Höchstdosis für die Suspension zum Einnehmen beträgt 100 mg zweimal täglich.

Jeder Beutel zur Abgabe von Einzeldosen enthält 100 mg Raltegravir, das in 10 ml Wasser aufgelöst wird und eine Konzentration von 10 mg pro ml ergibt (siehe Abschnitt 6.6).

Die für die Patienten vereinbarten Arzttermine sind einzuhalten, da die Dosis von ISENTRESS dem Wachstum des Kindes angepasst werden sollte.

Verfügbarkeit weiterer Darreichungsformen und Stärken:

ISENTRESS steht auch als 400-mg-Filmtablette für Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg zur Verfügung, wenn sie in der Lage sind, Tabletten zu schlucken.

Für Kinder mit einem Gewicht von mindestens 25 kg, die nicht in der Lage sind, Tabletten zu schlucken, ist die Gabe der Kautablette zu erwägen. Bitte beachten Sie die weiteren Dosierungsangaben der jeweiligen Fachinformationen der 400-mg-Filmtabletten und der Kautabletten.

ISENTRESS steht auch als 600-mg-Filmtablette zur einmal täglichen Einnahme von 1.200 mg (zwei 600-mg-Filmtabletten) für Erwachsene, Kinder und jugendliche Patienten (mit einem Gewicht von mindestens 40 kg) zur Behandlung therapienaiver Patienten oder von Patienten, deren Viruslast bereits durch ein Regime mit Isentress 400 mg zweimal täglich supprimiert ist, zur Verfügung. Bitte beachten Sie die weiteren Dosierungsangaben der Fachinformation für die 600-mg-Filmtabletten.

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).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

ISENTRESS Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Anweisungen zur Zubereitung und Gabe der Suspension finden Sie in Abschnitt 6.6.

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

Allgemeine Hinweise

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.

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 auf die Anwendung in Kombination mit zwei Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) (Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat) begrenzt.

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. Raltegravir 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-jirovecii*- (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 und Autoimmunhepatitis) 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 Raltegravir mit aluminium- und magnesiumhaltigen Antazida reduzierte die Plasmaspiegel von Raltegravir. Daher wird die Kombination von Raltegravir mit aluminium- und/oder magnesiumhaltigen Antazida nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Rifampicin

Bei Kombination von Raltegravir 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 Raltegravir in Erwägung gezogen werden. Es liegen keine Daten zu einer Kombination von Raltegravir 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 Raltegravir 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 Leberversagen gekennzeichnet. Raltegravir 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, Gesichtssödem, 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 Raltegravir oder anderer in Betracht kommender Arzneimittel nach dem Beginn eines schweren Hautausschlags kann zu einer lebensbedrohlichen Reaktion führen.

Hautausschlag

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

Fructose

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 0,5 mg Fructose pro Beutel. Fructose kann die Zähne schädigen.

Sucrose

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 4,7 mg Sucrose pro Beutel. Sucrose kann schädlich für die Zähne sein. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 1,5 mg Sorbitol (E 420) pro Beutel.

Der Sorbitolgehalt oral angewandeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Beutel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien zeigen, dass Raltegravir kein Substrat der Cytochrom-P450-(CYP)-Enzyme ist, und dass es weder CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A noch die UDP-Glukuronosyltransferasen (UGTs) 1A1 und 2B7 hemmt. Raltegravir induziert nicht CYP3A4 und hemmt nicht den P-Glykoprotein-vermittelten Transport.

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.

Es wurde eine beträchtliche inter- und intraindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik von Raltegravir beobachtet.

Wirkung von Raltegravir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

In einigen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von Raltegravir 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 Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Raltegravir

Da Raltegravir hauptsächlich über UGT1A1 verstoffwechselt wird, sollte eine Kombination von Raltegravir 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 Raltegravir in Erwägung gezogen werden. Es liegen keine Daten zu einer Kombination von Raltegravir 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 Raltegravir kombiniert werden.

Eine Kombination von Raltegravir 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 Tenofoviridisoproxilfumarat den Plasmaspiegel von Raltegravir erhöhen. Der Mechanismus dieser

Wirkung ist jedoch nicht bekannt (siehe Tabelle 3). In den klinischen Studien wendete ein großer Teil der Patienten in der optimierten Hintergrundtherapie Atazanavir und/oder Tenofoviridisoproxilfumarat an, beides Substanzen, die einen Anstieg des Plasmaspiegels von Raltegravir bewirken. Das beobachtete Verträglichkeitsprofil bei Patienten unter Atazanavir und/oder Tenofoviridisoproxilfumarat war im Allgemeinen dem der Patienten ähnlich, die diese Substanzen nicht verwendeten. Daher ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Kombination von Raltegravir 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 Raltegravir reduzierte die Plasmaspiegel von Raltegravir signifikant. Daher wird die Kombination aluminium- und/oder magnesiumhaltiger Antazida mit Raltegravir nicht empfohlen. Die Kombination von Raltegravir mit einem kalziumcarbonathaltigen Antazidum verminderte die Plasmaspiegel von Raltegravir; diese Interaktion wird jedoch nicht als klinisch relevant erachtet. Daher ist bei einer Kombination von Raltegravir mit kalziumcarbonathaltigen Antazida keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Kombination von Raltegravir 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 3). Das Sicherheitsprofil bei Patienten in Phase-III-Studien, die Protonenpumpenhemmer oder H₂-Antagonisten einnahmen, war vergleichbar mit dem bei Patienten, die diese Antazida nicht einnahmen. Daher ist keine Dosisanpassung bei der Einnahme von Protonenpumpenhemmern oder H₂-Antagonisten erforderlich.

Alle Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Tabelle 3
Pharmakokinetische Interaktionsdaten

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
<i>Proteaseinhibitoren (PI)</i>		
Atazanavir/Ritonavir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 41 % Raltegravir C _{12 Std} ↑ 77 % Raltegravir C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1-Hemmung)	Keine Dosisanpassung für Raltegravir 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 Raltegravir erforderlich.
<i>Non-Nukleosidale-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)</i>		
Efavirenz (Raltegravir 400 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↓ 36 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 21 % Raltegravir C _{max} ↓ 36 % (UGT1A1-Induktion)	Keine Dosisanpassung für Raltegravir erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
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 Raltegravir oder Etravirin erforderlich.
<i>Nukleosidale/-tidale-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Tenofoviridisoproxilfumarat (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 Raltegravir oder Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.
<i>CCR5 Inhibitoren</i>		
Maraviroc (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 37 % Raltegravir C _{12Std} ↓ 28 % Raltegravir C _{max} ↓ 33 % (Mechanismus der Wechselwirkung nicht bekannt) Maraviroc AUC ↓ 14 % Maraviroc C _{12Std} ↓ 10 % Maraviroc C _{max} ↓ 21 %	Keine Dosisanpassung für Raltegravir oder Maraviroc erforderlich.
HCV VIROSTATIKA		
<i>NS3/4A Protease-Inhibitoren (PI)</i>		
Boceprevir (Raltegravir 400 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↑ 4 % Raltegravir C _{12Std} ↓ 25 % Raltegravir C _{max} ↑ 11 % (Mechanismus der Wechselwirkung nicht bekannt)	Keine Dosisanpassung für Raltegravir oder Boceprevir erforderlich.
ANTIBIOTIKA		
<i>Antimykobakteriell wirksame Arzneimittel</i>		
Rifampicin (Raltegravir 400 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↓ 40 % Raltegravir C _{12Std} ↓ 61 % Raltegravir C _{max} ↓ 38 % (UGT1A1-Induktion)	Rifampicin erniedrigt den Plasmaspiegel von Raltegravir. Wenn eine Kombination mit Rifampicin unvermeidlich ist, kann eine Verdoppelung der Dosis von Raltegravir in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
SEDATIVA		
Midazolam (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Midazolam AUC ↓ 8 % Midazolam C _{max} ↑ 3 %	Keine Dosisanpassung für Raltegravir 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.
METALLKATIONENHALTIGE ANTAZIDA		
Aluminium- und Magnesiumhydroxid-haltige Antazida (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 49 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 63 % Raltegravir C _{max} ↓ 44 % <u>2 Stunden vor Raltegravir</u> Raltegravir AUC ↓ 51 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 56 % Raltegravir C _{max} ↓ 51 % <u>2 Stunden nach Raltegravir</u> Raltegravir AUC ↓ 30 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 57 % Raltegravir C _{max} ↓ 24 % <u>6 Stunden vor Raltegravir</u> Raltegravir AUC ↓ 13 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 50 % Raltegravir C _{max} ↓ 10 % <u>6 Stunden nach Raltegravir</u> Raltegravir AUC ↓ 11 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 49 % Raltegravir C _{max} ↓ 10 % (Chelatbildung der Metallkationen)	Aluminium- und magnesiumhaltige Antazida vermindern die Plasmaspiegel von Raltegravir. Die Kombination von Raltegravir mit aluminium- und/oder magnesiumhaltigen Antazida wird nicht empfohlen.
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 Raltegravir erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
Andere METALLKATIONEN		
Eisensalze	Erwartet: Raltegravir AUC ↓ (Chelatbildung der Metallkationen)	Bei gleichzeitiger Anwendung wird erwartet, dass Eisensalze die Plasmaspiegel von Raltegravir vermindern; die Einnahme der Eisensalze mit einem Abstand von mindestens 2 Stunden zu der Einnahme von Raltegravir erlaubt möglicherweise, diesen Effekt zu begrenzen.
H₂-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 Raltegravir erforderlich.
Famotidin (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 44 % Raltegravir C _{12 Std} ↑ 6 % Raltegravir C _{max} ↑ 60 % (erhöhte Löslichkeit)	Keine Dosisanpassung für Raltegravir 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 Raltegravir 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 Raltegravir oder Methadon erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Raltegravir Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Schwangerschaft vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen nach Exposition mit Raltegravir 400 mg zweimal täglich im ersten Trimenon (mehr als 1.000 prospektiv beobachtete Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf eine Fehlbildungstoxizität hin.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen nach Exposition mit Raltegravir 400 mg zweimal täglich im zweiten und/oder dritten Trimenon (zwischen 300-1.000 prospektiv beobachtete Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko einer fetalen/neonatalen Toxizität hin.

Raltegravir Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt. Siehe Abschnitt 4.2 für Dosisempfehlungen.

Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie (Antiretroviral Pregnancy Registry)

Ein Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie wurde zur Überwachung der maternalen bzw. fetalen Verläufe von Patientinnen, denen versehentlich während ihrer Schwangerschaft Raltegravir 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 der damit verbundenen Verminderung des Risikos einer vertikalen Übertragung von HIV auf das Neugeborene, Daten aus Tierstudien sowie klinische Erfahrungen bei schwangeren Frauen in Betracht gezogen werden, wenn die Sicherheit für den Fetus zu beurteilen ist.

Stillzeit

Raltegravir/Metabolite werden in die Muttermilch in solchen Mengen ausgeschieden, dass Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind wahrscheinlich sind. Daten, die aus tierexperimentellen Studien zur Pharmakodynamik und Toxikologie zur Verfügung stehen, haben gezeigt, dass Raltegravir und seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden (für Details siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

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 Raltegravir 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

In randomisierten klinischen Studien wurde Raltegravir 400 mg zweimal täglich in Kombination mit fixen oder optimierten Hintergrundtherapieregimen bei bisher unbehandelten (n = 547) und bei vorbehandelten (n = 462) Erwachsenen bis zu 96 Wochen lang angewendet. Weitere 531 bisher unbehandelte Erwachsene erhielten 1.200 mg Raltegravir einmal täglich mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat bis zu 96 Wochen lang. Siehe Abschnitt 5.1.

Kopfschmerzen, Übelkeit und Bauchschmerzen waren die am häufigsten unter der Therapie berichteten Nebenwirkungen. Immunrekonstitutionssyndrom und Ausschlag waren die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen. Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag in den klinischen Studien bei 5,0 % oder darunter.

Rhabdomyolyse wurde nach Markteinführung gelegentlich als schwerwiegende Nebenwirkung unter Raltegravir 400 mg zweimal täglich berichtet.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse, die von den Prüfern als im Kausalzusammenhang mit Raltegravir stehend (allein oder in Kombination mit anderen ART) beurteilt wurden sowie Nebenwirkungen nach Markteinführung, sind nachfolgend nach Organklassen aufgelistet.

Die Häufigkeiten werden als häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) definiert.

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse Raltegravir (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

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse Raltegravir (allein oder in Kombination mit anderen ART)
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, Bauchschmerzen, Druckempfindlichkeit im Abdomen, 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	Schwächegefühl, Müdigkeit, Fieber

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse Raltegravir (allein oder in Kombination mit anderen ART)
	Gelegentlich	Beschwerden im Brustkorb, Schüttelfrost, Gesichtsoedem, Zunahme des Körperfetts, Nervosität, Unwohlsein, submandibuläre Raumforderung, peripheres Ödem, Schmerzen
Untersuchungen	Häufig Gelegentlich	Erhöhungen von ALT und AST, atypische Lymphozyten, Hypertriglyzeridämie, Erhöhung der Lipase, Erhöhung der Pankreas Amylase im Blut 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 durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	versehentliche Überdosis

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei vorbehandelten und bisher unbehandelten Patienten wurde unter Raltegravir 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 Raltegravir und in den Gruppen unter Vergleichsmedikation ähnlich.

Laborwertabweichungen der Kreatinkinase (Grad 2 bis Grad 4) wurden bei Patienten unter Raltegravir 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 und Autoimmunhepatitis) 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 Raltegravir und Darunavir als unter solchen mit Raltegravir ohne Darunavir oder solchen mit Darunavir ohne Raltegravir beobachtet. Hautausschlag, der vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt erachtet wurde, trat in ähnlicher Häufigkeit auf. Expositionsadjustiert betragen 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 ko-infizierte Patienten

In klinischen Studien waren 79 Patienten mit Hepatitis B, 84 Patienten mit Hepatitis C und 8 Patienten mit Hepatitis B und C ko-infiziert, die mit Raltegravir zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen HIV-1 behandelt wurden. Im Allgemeinen entsprach das Verträglichkeitsprofil von Raltegravir 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 der mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus ko-infizierten Patienten 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 Raltegravir behandelten ko-infizierten Patienten auf, im Vergleich zu 11 %, 10 % und 9 % aller anderen mit Raltegravir 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 Raltegravir behandelten ko-infizierten Patienten auf, im Vergleich zu 13 %, 13 % und 5 % aller anderen mit Raltegravir behandelten Patienten.

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 Raltegravir 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 schwerwiegenden 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 schwerwiegenden allergischen, arzneimittelbedingten Hautausschlag (Grad 3), der zum Therapieabbruch führte.

HIV-1-exponierte Neugeborene

In die Studie IMPAACT P1110 (siehe Abschnitt 5.2) wurden nur Säuglinge aufgenommen, die frühestens nach der 37. Schwangerschaftswoche entbunden worden waren und mindestens 2 kg wogen. Sechzehn (16) Neugeborene erhielten 2 Dosen Isentress in den ersten beiden Lebenswochen, und 26 Neugeborene erhielten 6 Wochen lang täglich eine Dosis; alle wurden 24 Wochen nachbeobachtet. Es kam zu keinen arzneimittelbedingten unerwünschten klinischen Ereignissen und zu drei arzneimittelbedingten Laborwertabweichungen (eine vorübergehende Grad 4 Neutropenie bei einem Säugling unter einer Behandlung zur Prävention der Mutter-Kind-Übertragung [prevention of mother to child transmission, PMTCT], die Zidovudin enthielt und zwei Bilirubin-Erhöhen [jeweils eine Grad 1 und Grad 2], die als nicht schwerwiegend erachtet wurden und keine spezifische Therapie erforderten).

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 Raltegravir 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, Integrase-Inhibitoren, ATC-Code: J05AJ01.

Wirkmechanismus

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 ± 20 nM eine 95%ige Hemmung (IC₉₅) 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 IC₅₀-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 Integrase-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 Raltegravir 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 Raltegravir 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 Raltegravir 400 mg zweimal/Tag und unter Plazebo vergleichbar. Im Median waren die Patienten zuvor für 10 Jahre mit insgesamt 12 antiretroviralen Arzneimitteln behandelt worden. Bei der optimierten Hintergrundtherapie wurden 4 antiretrovirale Therapien (im Median) 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 Raltegravir von 400 mg zweimal/Tag sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4
Ergebnisse für die Wirksamkeit in den Wochen 48 und 96

BENCHMRK 1 und 2 gepoolt	48 Wochen		96 Wochen	
	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 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	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 Zellen/mm ³				
> 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	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 Zellen/mm ³				
> 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 der CD₄-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/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 und	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 Zellen/mm ³				
> 200 Zellen/mm ³	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)

BENCHMRK 1 und 2 gepoolt	48 Wochen		96 Wochen	
	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)

† 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/ml HIV-RNA/ml verwendet. Ebenso wurden bei virologischem Versagen zur Berechnung der mittleren Werte der Veränderung der CD₄-Zellzahlen die Ausgangswerte der CD₄-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 optimierte 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 Raltegravir 400 mg zweimal/Tag gegenüber Efavirenz 600 mg (vor dem Schlafengehen) in Kombination mit Emtricitabin (+) Tenofoviridisoproxilfumarat bei bisher unbehandelten HIV-infizierten Patienten mit HIV-RNA > 5.000 Kopien/ml. Die Randomisierung wurde stratifiziert durch das Screening des HIV-RNA-Spiegels (≤ 50.000 Kopien/ml und > 50.000 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 Raltegravir 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 Raltegravir erhielten, bei 241/280 (86,1 %), und in der Gruppe, die Efavirenz erhielten, bei 230/281 (81,9 %). Der Behandlungsunterschied (Raltegravir – Efavirenz) betrug 4,2 % zugunsten von Raltegravir mit einem 95 %-igen Konfidenzintervall (KI) von (-1,9; 10,3) und zeigte, dass Raltegravir gegenüber Efavirenz

nicht unterlegen ist (p-Wert der Nicht-Unterlegenheit <0,001). In Woche 240 betrug der Behandlungsunterschied (Raltegravir – 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 Raltegravir von 400 mg zweimal/Tag behandelt wurden, sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5
Ergebnisse für die Wirksamkeit in Woche 48 und 240

STARTMRK-Studie	48 Wochen		240 Wochen	
	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag (N = 281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)	Raltegravir 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/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 und ≤ 200 Zellen/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 Zellen/mm ³	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 der CD₄-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/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 und ≤ 200 Zellen/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 Zellen/mm ³	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/ml 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.

Raltegravir und Efavirenz wurden mit Emtricitabin (+) Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Raltegravir in der empfohlenen Dosierung (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 6
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 ≥ 1 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-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 zu 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 OBТ gegeben, die bei zwei Drittel der Patienten Lopinavir und Ritonavir enthielt.

Tabelle 7

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

Parameter	<u>N = 26</u>	
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.

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 1.600 mg dosisproportional an. Die C_{12 Std} von Raltegravir steigt im Bereich zwischen 100 und 800 mg dosisproportional, im Bereich zwischen 100 mg und 1.600 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 $C_{12\text{Std}}$ liegen Hinweise auf eine geringfügige Akkumulation vor. Die absolute Bioverfügbarkeit von Raltegravir wurde nicht bestimmt.

Raltegravir kann zusammen mit oder ohne Mahlzeiten eingenommen werden. In den Pivotalstudien zur Sicherheit und Wirksamkeit bei HIV-positiven Patienten wurde Raltegravir ohne Berücksichtigung der Mahlzeiten eingenommen. Die Einnahme von mehreren Dosen Raltegravir nach einer mäßig fettreichen Mahlzeit führte zu einem klinisch nicht bedeutsamen Anstieg (13%) der Raltegravir-AUC im Vergleich zur Nüchtereinnahme. Die Raltegravir $C_{12\text{Std}}$ 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. 2fache und erhöhte die $C_{12\text{Std}}$ 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 $C_{12\text{Std}}$ 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 $C_{12\text{Std}}$ 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 ca. 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 $C_{12\text{Std}}$ 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_{12Std} 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 8 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 8
Pharmakokinetische Parameter von Raltegravir in IMPAACT P1066
nach Gabe der Dosierungen gemäß Abschnitt 4.2

Körpergewicht	Darreichungsform	Dosis	N*	Geometrisches Mittel (%CV†) AUC_{0-12Std} (µM•Std)	Geometrisches Mittel (%CV†) C_{12Std} (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 Tabelle 1	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

* Anzahl von Patienten mit umfangreichen pharmakokinetischen (PK) Daten unter Einnahme der empfohlenen Enddosis.
† Geometrischer Variationskoeffizient.

HIV-1-exponierte Neugeborene

Die Phase-I-Studie IMPAACT P1110 untersuchte die Sicherheit und die Pharmakokinetik des Raltegravir Granulats zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (granules for oral suspension, GFS) zusätzlich gegeben zu einer Standardversorgung mit einem PMTCT-Regimen bei HIV-1-exponierten reifgeborenen Kindern. Gruppe 1 (n=16, 10 *in utero* gegenüber Raltegravir exponiert und 6 nicht exponiert) erhielt 2 Einzeldosen Raltegravir GFS (innerhalb 48 Stunden und 7 bis 10 Tage nach der Geburt); Gruppe 2 (n=26, keines *in utero* gegenüber Raltegravir exponiert) erhielt Raltegravir GFS über 6 Wochen: 1,5 mg/kg einmal täglich beginnend innerhalb von 48 Stunden nach der Geburt in Woche 1; 3 mg/kg zweimal täglich in Wochen 2 bis 4; und 6 mg/kg zweimal täglich in Wochen 5 und 6.

Tabelle 9 zeigt die pharmakokinetischen Parameter der Neugeborenen in Gruppe 2 bei Geburt und im Alter von 2 Wochen. Die Elimination von Raltegravir *in vivo* beim Menschen erfolgt hauptsächlich über die UGT1A1-vermittelte Glukuronidierung. Die katalytische Aktivität der UGT1A1 ist bei der Geburt zu vernachlässigen und reift erst nach der Geburt. Die für Neugeborene unter 4 Wochen empfohlene Dosis berücksichtigt die von der Geburt an bis zum Alter von 4 Wochen rasch zunehmende UGT1A1-Aktivität und Arzneimittelclearance.

Tabelle 9: Pharmakokinetische Parameter von Raltegravir in IMPAACT P1110 nach alters- und gewichtsbasierter Dosierung des Granulats zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Alter (Stunden/Tage) bei PK Probennahme	Dosis (siehe Tabelle 2)	N*	Geometrisches Mittel (%CV [†]) AUC (mg*Std/l)	Geometrisches Mittel (% CV [†]) C _{min} (ng/ml)
Geburt – 48 Stunden	1,5 mg/kg einmal täglich	25	38,2 (38,4 %) [‡]	947,9 (64,2 %) [‡]
15 bis 18 Tage	3,0 mg/kg zweimal täglich	23	14,3 (43,3 %) [§]	558 (83,7 %) [§]

* Anzahl von Patienten mit umfangreichen pharmakokinetischen (PK) Daten unter der empfohlenen Enddosis.
[†] Geometrischer Variationskoeffizient
[‡] AUC_{0-24Std} (N = 24); C_{24Std}
[§] AUC_{0-12Std}; C_{12Std}

Ältere Patienten

Es wurde kein klinisch bedeutender Einfluss des Lebensalters im untersuchten Altersbereich bei gesunden Probanden und bei Patienten mit HIV-1-Infektion (19 bis 84 Jahre, mit wenigen Personen 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 Verabreichung 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

Eine Karzinogenitätsstudie mit Raltegravir bei Mäusen zeigte 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 Neoplasie könnte 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 ist 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, eine Variante im normalen Entwicklungsprozess, wurde bei Rattenfeten, 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_{0-24Std}) entsprechen, festgestellt. Beim 3,4-fachen der humanen Exposition von 400 mg zweimal täglich (bezogen auf die AUC_{0-24Std}) wurden keine Auswirkungen auf die Entwicklung beobachtet. Bei Kaninchen wurden keine vergleichbaren Ergebnisse beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Hyprolose
- Sucralose
- Mannitol (E 421)
- Ammoniumglycyrrhizat
- Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420)
- Fructose (Ph.Eur.)
- Bananen-Aroma
- Sucrose
- Crospovidon, Typ A
- Magnesiumstearat
- Hypromellose 2910/6cP
- Macrogol/PEG 400
- Ethylcellulose 20 cP
- Ammoniumhydroxid
- Mittelkettige Triglyzeride
- Ölsäure
- Mikrokristalline Cellulose
- Carmellose-Natrium (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre im ungeöffneten Beutel.

Nach Zubereitung: 30 Minuten bei Aufbewahrung bis höchstens 30° C.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Bedingungen für die Aufbewahrung nach Zubereitung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PET/Aluminium/LLDPE Beutel.

Jede Packung enthält 60 Beutel, zwei 1-ml-, zwei 3-ml- und zwei 10-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und zwei Mischbecher.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Jeder Beutel mit einer Einzeldosis enthält 100 mg Raltegravir, das in 10 ml Wasser aufgelöst wird und eine Konzentration von 10 mg pro ml ergibt.

Nach Gabe des entsprechenden Volumens darf die verbliebene Restmenge der aufgelösten Suspension im Mischbecher nicht weiter verwendet werden und muss verworfen werden.

Eltern und/oder Betreuungspersonen sollten angewiesen werden, die Broschüre mit der Herstellungsanleitung zu lesen, bevor sie ISENTRESS Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zubereiten und pädiatrischen Patienten verabreichen.

Nach der Zubereitung ist die Suspension zum Einnehmen innerhalb von 30 Minuten anzuwenden.

Ausführliche Anweisungen zur Zubereitung und Gabe der Suspension sind in der Broschüre mit der Herstellungsanleitung, die im Karton enthalten ist, zu finden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/436/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Dezember 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Mai 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für 400-mg-Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ISENTRESS 400 mg Filmtabletten
Raltegravir

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten
Bündelpackung: 180 (3 Flaschen mit je 60) Filmtabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Wechseln Sie nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem Arzt, dem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal zwischen den verschiedenen Stärken oder Darreichungsformen von Isentress.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/436/001
EU/1/07/436/002 180 (3 Flaschen mit je 60) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

isentress 400 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Flasche für ISENTRESS 400-mg -Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ISENTRESS 400 mg Filmtabletten
Raltegravir

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Wechseln Sie nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem Arzt, dem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal zwischen den verschiedenen Stärken oder Darreichungsformen von Isentress.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MSD

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für 600-mg-Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ISENTRESS 600 mg Filmtabletten
Raltegravir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 600 mg Raltegravir (als Raltegravir-Kalium).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten
Bündelpackung: 180 (3 Flaschen mit je 60) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen
Zwei Tabletten einmal täglich

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Wechseln Sie nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem Arzt, dem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal zwischen den verschiedenen Stärken oder Darreichungsformen von Isentress.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/436/006
EU/1/07/436/007 180 Filmtabletten (3 Flaschen mit je 60)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

isentress 600 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Flasche für ISENTRESS 600-mg-Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ISENTRESS 600 mg Filmtabletten
Raltegravir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 600 mg Raltegravir (als Raltegravir-Kalium).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen
Zwei Tabletten einmal täglich

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄGNLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Wechseln Sie nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem Arzt, dem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal zwischen den verschiedenen Stärken oder Darreichungsformen von Isentress.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MSD

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für 100-mg-Kautabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ISENTRESS 100 mg Kautabletten
Raltegravir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 100 mg Raltegravir (als Raltegravir-Kalium).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Fructose, Sorbitol, Sucrose und Aspartam. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Kautabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Wechseln Sie nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem Arzt, dem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal zwischen den verschiedenen Stärken oder Darreichungsformen von Isentress.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/436/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

isentress 100 mg kautabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ISENTRESS 100-mg-Kautabletten - Flaschenetikett

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ISENTRESS 100 mg Kautabletten
Raltegravir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 100 mg Raltegravir (als Raltegravir-Kalium).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Fructose, E 420, Sucrose und E 951. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Kautabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Wechseln Sie nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem Arzt, dem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal zwischen den verschiedenen Stärken oder Darreichungsformen von Isentress.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MSD

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/436/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für 25-mg-Kautabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ISENTRESS 25 mg Kautabletten
Raltegravir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 25 mg Raltegravir (als Raltegravir-Kalium).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Fructose, Sorbitol, Sucrose und Aspartam. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Kautabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Wechseln Sie nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem Arzt, dem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal zwischen den verschiedenen Stärken oder Darreichungsformen von Isentress.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/436/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

isentress 25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ISENTRESS 25-mg-Kautabletten - Flaschenetikett

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ISENTRESS 25 mg Kautabletten
Raltegravir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 25 mg Raltegravir (als Raltegravir-Kalium).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Fructose, E 420, Sucrose und E 951. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Kautabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICHAUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Wechseln Sie nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem Arzt, dem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal zwischen den verschiedenen Stärken oder Darreichungsformen von Isentress.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MSD

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/436/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für ISENTRESS 100 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ISENTRESS 100 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Raltegravir

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 100 mg Raltegravir (als Raltegravir-Kalium).
Nach Zubereitung beträgt die Konzentration der Suspension zum Einnehmen 10 mg pro ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Fructose, Sorbitol und Sucrose. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Beutel, zwei 1-ml-, zwei 3-ml-, und zwei 10-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und zwei Mischbecher.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage und Broschüre (Herstellungsanleitung) beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Wechseln Sie nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem Arzt, dem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal zwischen den verschiedenen Stärken oder Darreichungsformen von Isentress.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/436/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

isentress 100 mg granulat zum einnehmen

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Beutel zur Abgabe von Einzeldosen für ISENTRESS 100 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen - Beutelfolie

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ISENTRESS 100 mg Granulat
Raltegravir
Zum Einnehmen

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MSD

3. VERFALLDATUM

EXP
Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot
Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Isentress 400 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Raltegravir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

Als Eltern, deren Kind mit Isentress behandelt wird, gehen Sie diese Angaben bitte genau mit Ihrem Kind durch.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen oder Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Isentress und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Behandlung mit Isentress beachten?
3. Wie ist Isentress einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Isentress aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Isentress und wofür wird es angewendet?

Was ist Isentress?

Isentress enthält den Wirkstoff Raltegravir. Isentress ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch Viren verursacht werden (antivirales Arzneimittel). Es wirkt gegen das Humane-Immunschwäche-Virus (HIV), den Erreger des erworbenen Immunschwächesyndroms (AIDS).

Wie wirkt Isentress?

Das HI-Virus produziert ein Enzym namens HIV-Integrase, das dem Virus hilft, sich in Ihren Körperzellen zu vermehren. Isentress stoppt die Wirkung dieses Enzyms. Isentress kann – in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet – die Menge an HIV in Ihrem Blut (die sogenannte "Viruslast") vermindern und die CD4-(T)-Zellzahl (bestimmte Art weißer Blutzellen, die eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung eines gesunden Immunsystems bei der Bekämpfung von Infektionen haben) erhöhen. Die Verminderung der HIV-Menge im Blut kann die Funktion Ihres Immunsystems verbessern. Das bedeutet, dass Ihr Körper Infektionen besser bekämpfen kann.

Wann soll Isentress angewendet werden?

Isentress wird zur Behandlung der HIV-Infektion eingesetzt. Ihr Arzt hat Isentress verordnet, damit es hilft, die HIV-Infektion unter Kontrolle zu halten.

2. Was sollten Sie vor der Behandlung mit Isentress beachten?

Isentress darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff Raltegravir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie vor Beginn der Behandlung mit Isentress mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Isentress einnehmen.

Beachten Sie, dass Isentress eine HIV-Infektion nicht heilen kann. Das bedeutet, dass weiterhin Infektionen oder andere Erkrankungen im Zusammenhang mit HIV auftreten können. Sie sollten während der Behandlung mit diesem Arzneimittel weiterhin regelmäßig Ihren Arzt aufsuchen.

Seelische (psychische) Erkrankungen

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an Niedergeschlagenheit (Depression) oder einer seelischen (psychischen) Erkrankung leiden oder schon einmal darunter gelitten haben. Bei einigen Patienten, die dieses Arzneimittel eingenommen hatten, wurde über Depressionen, auch mit Selbsttötungsgedanken und entsprechendem Verhalten, berichtet. Dies betraf insbesondere Patienten, die bereits zuvor an Depressionen oder einer seelischen (psychischen) Erkrankung gelitten haben.

Erkrankungen / Beschwerden an den Knochen

Bei einigen Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine stark verminderte Aktivität des körpereigenen Abwehrsystems (Immunsystems) oder ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Erkrankungen der Leber

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie eine Erkrankung der Leber hatten/haben, einschließlich der Leberentzündungen Hepatitis B oder C. Ihr Arzt kann den Schweregrad Ihrer Lebererkrankung beurteilen, bevor er entscheidet, ob Sie dieses Arzneimittel einnehmen können.

Infektionen

Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion wie z. B. Fieber oder Unwohlsein bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich einen Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und mit einer Krankengeschichte von Infektionen, die nur dann auftreten, wenn das Abwehrsystem schon durch eine andere Erkrankung stark geschwächt ist (opportunistische Infektionen) können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome eines Wiederaufflammens von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren.

Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

Erkrankungen / Beschwerden der Muskulatur

Kontaktieren Sie sofort einen Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie unerklärliche Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche während der Behandlung mit diesem Arzneimittel bemerken.

Erkrankungen / Reaktionen der Haut

Wenden Sie sich sofort an einen Arzt, wenn bei Ihnen ein Hautausschlag auftritt. Bei einigen Patienten, die dieses Arzneimittel einnahmen, wurde über schwerwiegende und lebensbedrohliche Hautreaktionen und allergische Reaktionen berichtet.

Einnahme von Isentress zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Isentress kann mit anderen Arzneimitteln Wechselwirkungen haben.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen / anwenden, vor kurzem eingenommen / angewendet haben bzw. planen einzunehmen / anzuwenden:

- Antazida (Arzneimittel zur Bindung oder Neutralisierung der Magensäure, um Verdauungsbeschwerden und Sodbrennen zu erleichtern). Für bestimmte Antazida (diejenigen, die Aluminium und/oder Magnesium enthalten) wird die Einnahme zusammen mit Isentress nicht empfohlen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, ob andere Antazida für Sie in Frage kommen.
- Eisensalze (zur Behandlung und Vorbeugung von Eisenmangel oder Blutarmut). Sie sollten einen Abstand von mindestens 2 Stunden zwischen der Einnahme von Eisensalzen und der Einnahme von Isentress einhalten, da diese Arzneimittel die Wirkung von Isentress vermindern können.
- Rifampicin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen wie Tuberkulose), da es die Konzentration von Isentress vermindern kann. Ihr Arzt kann eine Erhöhung Ihrer Isentress Dosis erwägen, wenn Sie Rifampicin erhalten.

Einnahme von Isentress zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Siehe Abschnitt 3.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- Bei HIV-positiven Frauen wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann.
- Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen.

Fragen Sie vor der Einnahme jedes Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat, wenn Sie schwanger sind oder stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie dürfen keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, kein Fahrzeug steuern und nicht Fahrrad fahren, wenn Sie sich nach Einnahme dieses Arzneimittels schwindelig fühlen.

Isentress enthält Lactose (Milchzucker)

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Isentress enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Isentress einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal ein. Fragen Sie dort nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Isentress muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen HIV eingenommen werden.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich eine Tablette (400 mg) Isentress zum Einnehmen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Empfohlene Dosis für Jugendliche und Kinder mit einem Gewicht von mindestens 25 kg: Zweimal täglich eine Tablette (400 mg) Isentress zum Einnehmen.

Kauen, zerdrücken oder teilen Sie die Tabletten nicht, da dies die Blutspiegel des Arzneimittels in Ihrem Körper verändern kann.

Dieses Arzneimittel kann zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken oder unabhängig davon eingenommen werden.

Isentress steht auch als 600-mg-Filmtablette, als Kautablette und als Granulat zur Herstellung einer Suspension (Lösung) zum Einnehmen zur Verfügung.

Wechseln Sie nicht zwischen den 400-mg-Filmtabletten, den 600-mg-Filmtabletten, den Kautabletten oder dem Granulat zur Herstellung einer Suspension (Lösung), ohne vorher mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal gesprochen zu haben.

Wenn Sie eine größere Menge von Isentress eingenommen haben, als Sie sollten

Nehmen Sie nicht mehr Tabletten ein, als mit dem Arzt besprochen. Falls Sie zu viele Tabletten eingenommen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Isentress vergessen haben

- Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie sich daran erinnern.
- Wenn Sie Ihr Versäumnis erst beim nächsten Einnahmezeitpunkt bemerken, lassen Sie die vergessene Dosis aus und setzen Sie dann die Einnahme wie verordnet fort.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Isentress abbrechen

Es ist wichtig, Isentress genau so einzunehmen, wie es Ihr Arzt verordnet hat. Ändern Sie nicht die Dosis und brechen Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal gesprochen zu haben. Setzen Sie das Arzneimittel nicht ab, weil

- es sehr wichtig ist, alle Ihre HIV-Arzneimittel wie verschrieben und zum richtigen Zeitpunkt einzunehmen. Dies kann zur besseren Wirkung Ihrer Arzneimittel beitragen. Es vermindert die Wahrscheinlichkeit, dass die Arzneimittel bei der HIV-Bekämpfung wirkungslos werden (sog. Resistenzentwicklung).
- Wenn sich Ihr Vorrat von Isentress verringert, besorgen Sie sich rechtzeitig eine weitere Verordnung von Ihrem Arzt bzw. Packung aus der Apotheke. Es ist sehr wichtig, selbst kurze Zeit nicht auf das Arzneimittel zu verzichten. Die Virusmenge in Ihrem Blut kann auch bei kurzzeitiger Unterbrechung der Behandlung wieder ansteigen. Das kann bedeuten, dass das HI-Virus eine Resistenz gegen Isentress entwickelt und die Behandlung dadurch schwieriger wird.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen – diese treten gelegentlich auf (können bis zu 1 von 100 Patienten betreffen)

Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie Folgendes bemerken:

- Herpesinfektion einschließlich Gürtelrose
- Blutarmut (Anämie) auch aufgrund von Eisenmangel
- Anzeichen und Beschwerden einer Infektion oder einer Entzündung
- psychische Störungen
- Selbsttötungsabsicht oder -versuch
- Magenschleimhautentzündung
- Leberentzündung
- Leberversagen
- allergischer Hautausschlag
- bestimmte Nierenprobleme
- Arzneimittelüberdosierung

Wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken, müssen Sie sich sofort an einen Arzt wenden.

Häufig, folgende Nebenwirkungen können bis zu 1 von 10 Patienten betreffen:

- Appetitabnahme
- Schlafstörungen; verändertes Träumen; Alpträume; Verhaltensstörung, Gefühle tiefer Traurigkeit und Wertlosigkeit (Depression),
- Schwindelgefühl; Kopfschmerzen
- Drehschwindel
- Blähungen; Bauchschmerzen; Durchfall, aufgeblähter Magen oder Darm; Übelkeit; Erbrechen; Verdauungsstörungen; Aufstoßen
- bestimmte Arten von Hautausschlag (häufiger in Kombination mit Darunavir, einem Arzneimittel gegen HIV)
- Müdigkeit, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche; Fieber
- erhöhte Leberwerte; von der Norm abweichende weiße Blutzellen; erhöhte Blutfettwerte; erhöhter Spiegel eines Enzyms der Speicheldrüsen oder der Bauchspeicheldrüse

Gelegentlich, folgende Nebenwirkungen können bis zu 1 von 100 Patienten betreffen:

- Infektion der Haarwurzeln; Influenza; Hautinfektion aufgrund von Viren; Erbrechen oder Durchfall aufgrund einer Infektionserkrankung; Infektion der oberen Atemwege; Lymphknotenabszess
- Warzen
- schmerzende Lymphknoten; niedrige Anzahl weißer infektionsbekämpfender Blutzellen; geschwollene Drüsen im Nacken, in den Armbeugen und Leisten
- allergische Reaktion
- Appetitzunahme; Diabetes; erhöhte Cholesterin- und Blutfettwerte; erhöhter Blutzucker, starker Durst; starker Gewichtsverlust; hoher Blutfettspiegel (wie Cholesterin und Triglyceride); Störung der Körperfettverteilung
- Angstgefühle; Gefühl der Verwirrtheit; Niedergeschlagenheit (Depression); Stimmungsschwankungen; Panikattacke
- Gedächtnisverlust; Schmerzen in der Hand (aufgrund von Druckeinwirkung auf die Nerven); Aufmerksamkeitsstörung; Schwindel bei raschem Lagewechsel; ungewöhnliches Geschmackempfinden; erhöhte Schläfrigkeit; Mangel an Energie; Vergesslichkeit; Migräne, Gefühlsverlust, Taubheit oder Schwäche in den Armen und/oder Beinen; Kribbeln; Schläfrigkeit; Spannungskopfschmerz; Zittern; schlechter Schlaf

- Sehstörungen
- Summen, Zischen, Pfeifen, Klingeln oder andere anhaltende Geräusche in den Ohren
- Herzklopfen; langsamer Herzschlag; schneller oder unregelmäßiger Herzschlag
- Hitzewallungen; hoher Blutdruck
- raue, heisere oder angestrenzte Stimme; Nasenbluten; Nasenverstopfung
- Oberbauchschmerzen; Beschwerden im Bereich des Mastdarms; Verstopfung; Mundtrockenheit; Sodbrennen; Schluckbeschwerden; Entzündung der Bauchspeicheldrüse; Magen- oder Darmgeschwüre; Blutungen im Analbereich; Magenbeschwerden; Zahnfleischentzündung; geschwollene, rote wunde Zunge
- Anreicherung von Fett in der Leber
- Akne; ungewöhnliches Ausfallen oder Dünnerwerden der Haare; Hautrötung; ungewöhnliche Fettverteilung am Körper, die Fettverlust von Armen, Beinen und Gesicht sowie eine Zunahme des Bauchfetts umfassen kann; starkes Schwitzen; Nachtschweiß; Verdickung und Jucken der Haut durch wiederholtes Kratzen; Hautverletzungen; Hauttrockenheit
- Gelenkschmerzen; schmerzhafte Erkrankung der Gelenke; Rückenschmerzen; Knochen-/Muskelschmerzen, Muskelpflichtigkeit oder –schwäche; Nackenschmerzen; Schmerzen in den Armen oder Beinen; Entzündung der Sehnen, Abnahme der Mineralien im Knochen
- Nierensteine; nächtliches Wasserlassen; Nierenzysten
- Erektionsstörungen; Brustvergrößerung bei Männern; menopausale Anzeichen wie in den Wechseljahren
- Beschwerden im Brustkorb; Schüttelfrost; Gesichtsschwellung; Nervosität; allgemeines Unwohlsein; lokale Schwellung am Hals; Anschwellen der Hände, Knöchel oder Füße; Schmerzen
- Abnahme der Anzahl von weißen infektionsbekämpfenden Blutkörperchen; Abnahme der Anzahl von Blutplättchen (an der Blutgerinnung beteiligte Zellen); Blutwerte, die auf eine verminderte Nierenfunktion hinweisen; hoher Blutzuckerspiegel; erhöhte Werte von Muskelenzymen im Blut; Zucker im Urin; Blut im Urin; Gewichtszunahme; Zunahme des Bauchumfangs; Verminderung des Bluteiweißes (Albumin); Verlängerung der Blutgerinnungszeit

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen:

- Ruhelosigkeit und übermäßiger, unkontrollierter Bewegungsdrang (Hyperaktivität)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Isentress aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem Verfalldatum nicht mehr anwenden. Sie finden das Verfalldatum auf dem Etikett der Flasche nach "Verwendbar bis:". Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Halten Sie die Flasche, zusammen mit dem Trockenmittel, fest verschlossen, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Das Trockenmittel nicht schlucken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker oder bei Ihrem örtlichen Entsorgungsbetrieb, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Isentress enthält

Der Wirkstoff ist: Raltegravir. Jede Filmtablette enthält 400 mg Raltegravir (als Raltegravir-Kalium).

Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat, Hypromellose 2208, Poloxamer 407, Natriumstearylfumarat und Magnesiumstearat. Zusätzlich enthält der Filmüberzug die folgenden sonstigen Bestandteile: Poly(vinylalkohol), Titandioxid, Macrogol 3350, Talkum, Eisen (III)-oxid (E 172) und Eisen (II,III)-oxid (E 172).

Wie Isentress aussieht und Inhalt der Packung

Die 400-mg-Filmtablette ist oval geformt, rosa, mit der Aufschrift "227" auf einer Seite. Zwei Packungsgrößen sind erhältlich: Packungen mit 1 Flasche, die 60 Tabletten enthält, und Bündelpackungen mit 3 Flaschen, die je 60 Tabletten enthalten. Die Flasche enthält ein Trockenmittel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Isentress 600 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Raltegravir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

Als Eltern, deren Kind mit Isentress behandelt wird, gehen Sie diese Angaben bitte genau mit Ihrem Kind durch.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen oder Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Isentress und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Behandlung mit Isentress beachten?
3. Wie ist Isentress einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Isentress aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Isentress und wofür wird es angewendet?

Was ist Isentress?

Isentress enthält den Wirkstoff Raltegravir. Isentress ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch Viren verursacht werden (antivirales Arzneimittel). Es wirkt gegen das Humane-Immunschwäche-Virus (HIV), den Erreger des erworbenen Immunschwächesyndroms (AIDS).

Wie wirkt Isentress?

Das HI-Virus produziert ein Enzym namens HIV-Integrase, das dem Virus hilft, sich in Ihren Körperzellen zu vermehren. Isentress stoppt die Wirkung dieses Enzyms. Isentress kann – in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet – die Menge an HIV in Ihrem Blut (die sogenannte "Viruslast") vermindern und die CD4-(T)-Zellzahl (bestimmte Art weißer Blutzellen, die eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung eines gesunden Immunsystems bei der Bekämpfung von Infektionen haben) erhöhen. Die Verminderung der HIV-Menge im Blut kann die Funktion Ihres Immunsystems verbessern. Das bedeutet, dass Ihr Körper Infektionen besser bekämpfen kann.

Wann soll Isentress angewendet werden?

Isentress 600 mg Filmtabletten werden zur Behandlung der HIV-Infektion bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einem Gewicht von mindestens 40 kg eingesetzt. Ihr Arzt hat Isentress verordnet, damit es hilft, die HIV-Infektion unter Kontrolle zu halten.

2. Was sollten Sie vor der Behandlung mit Isentress beachten?

Isentress darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff Raltegravir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie vor Beginn der Behandlung mit Isentress mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Isentress einnehmen.

Beachten Sie, dass Isentress eine HIV-Infektion nicht heilen kann. Das bedeutet, dass weiterhin Infektionen oder andere Erkrankungen im Zusammenhang mit HIV auftreten können. Sie sollten während der Behandlung mit diesem Arzneimittel weiterhin regelmäßig Ihren Arzt aufsuchen.

Seelische (psychische) Erkrankungen

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an Niedergeschlagenheit (Depression) oder einer seelischen (psychischen) Erkrankung leiden oder schon einmal darunter gelitten haben. Bei einigen Patienten, die dieses Arzneimittel eingenommen hatten, wurde über Depressionen, auch mit Selbsttötungsgedanken und entsprechendem Verhalten, berichtet. Dies betraf insbesondere Patienten, die bereits zuvor an Depressionen oder einer seelischen (psychischen) Erkrankung gelitten haben.

Erkrankungen / Beschwerden an den Knochen

Bei einigen Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine stark verminderte Aktivität des körpereigenen Abwehrsystems (Immunsystems) oder ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Erkrankungen der Leber

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie eine Erkrankung der Leber hatten/haben, einschließlich der Leberentzündungen Hepatitis B oder C. Ihr Arzt kann den Schweregrad Ihrer Lebererkrankung beurteilen, bevor er entscheidet, ob Sie dieses Arzneimittel einnehmen können.

Infektionen

Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion wie z. B. Fieber oder Unwohlsein bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich einen Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und mit einer Krankengeschichte von Infektionen, die nur dann auftreten, wenn das Abwehrsystem schon durch eine andere Erkrankung stark geschwächt ist (opportunistische Infektionen) können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome eines Wiederaufflammens von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren.

Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

Erkrankungen / Beschwerden der Muskulatur

Kontaktieren Sie sofort einen Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie unerklärliche Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche während der Behandlung mit diesem Arzneimittel bemerken.

Erkrankungen / Reaktionen der Haut

Wenden Sie sich sofort an einen Arzt, wenn bei Ihnen ein Hautausschlag auftritt. Bei einigen Patienten, die dieses Arzneimittel einnahmen, wurde über schwerwiegende und lebensbedrohliche Hautreaktionen und allergische Reaktionen berichtet.

Einnahme von Isentress zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Isentress kann mit anderen Arzneimitteln Wechselwirkungen haben. Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen / anwenden, vor kurzem eingenommen / angewendet haben bzw. planen einzunehmen / anzuwenden:

- Antazida (Arzneimittel zur Bindung oder Neutralisierung der Magensäure, um Verdauungsbeschwerden und Sodbrennen zu erleichtern)
- Eisensalze (zur Behandlung und Vorbeugung von Eisenmangel oder Blutarmut). Sie sollten einen Abstand von mindestens 2 Stunden zwischen der Einnahme von Eisensalzen und der Einnahme von Isentress einhalten, da diese Arzneimittel die Wirkung von Isentress vermindern können.
- Atazanavir (ein Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- Rifampicin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen wie Tuberkulose)
- Tiplranavir/Ritonavir (Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)

Führen Sie eine Liste aller Ihrer Arzneimittel, um sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker zu besprechen.

- Sie können Ihren Arzt oder Apotheker nach einer Liste der Arzneimittel fragen, die mit Isentress Wechselwirkungen haben.
- Beginnen Sie keine Behandlung mit einem neuen Arzneimittel ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt kann Sie beraten, ob eine Behandlung mit Isentress und anderen Arzneimitteln sicher ist.

Einnahme von Isentress zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Siehe Abschnitt 3.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- Die Anwendung von Isentress in der Dosis von 1.200 mg (entsprechend zwei 600-mg-Tabletten einmal täglich) wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, da es bei Schwangeren nicht untersucht wurde.
- Bei HIV-positiven Frauen wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann.
- Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen.

Fragen Sie vor der Einnahme jedes Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat, wenn Sie schwanger sind oder stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie dürfen keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, kein Fahrzeug steuern und nicht Fahrrad fahren, wenn Sie sich nach Einnahme dieses Arzneimittels schwindelig fühlen.

Isentress enthält Lactose (Milchzucker)

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Isentress enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Isentress einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal ein. Fragen Sie dort nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Isentress muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen HIV eingenommen werden.

Dosierung

Erwachsene, Kinder und Jugendliche mit einem Gewicht von mindestens 40 kg

Die empfohlene Dosis beträgt 1.200 mg Raltegravir, entsprechend zwei 600-mg-Filmtabletten einmal täglich zusammen eingenommen.

Kauen, zerdrücken oder teilen Sie die Tabletten nicht, da dies die Blutspiegel des Arzneimittels in Ihrem Körper verändern kann. Dieses Arzneimittel kann zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken oder unabhängig davon eingenommen werden.

Isentress steht auch als 400-mg-Filmtablette, als Kautablette und als Granulat zur Herstellung einer Suspension (Lösung) zum Einnehmen zur Verfügung.

Wechseln Sie nicht zwischen den 600-mg-Filmtabletten, den 400-mg-Filmtabletten, den Kautabletten oder dem Granulat zur Herstellung einer Suspension (Lösung), ohne vorher mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal gesprochen zu haben.

Wenn Sie eine größere Menge von Isentress eingenommen haben, als Sie sollten

Nehmen Sie nicht mehr Tabletten ein, als mit dem Arzt besprochen. Falls Sie zu viele Tabletten eingenommen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Isentress vergessen haben

- Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie sich daran erinnern.
- Wenn Sie Ihr Versäumnis erst beim nächsten Einnahmezeitpunkt bemerken, lassen Sie die vergessene Dosis aus und setzen Sie dann die Einnahme wie verordnet fort.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Isentress abbrechen

Es ist wichtig, Isentress genau so einzunehmen, wie es Ihr Arzt verordnet hat. Ändern Sie nicht die Dosis und brechen Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal gesprochen zu haben. Setzen Sie das Arzneimittel nicht ab, weil

- es sehr wichtig ist, alle Ihre HIV-Arzneimittel wie verschrieben und zum richtigen Zeitpunkt einzunehmen. Dies kann zur besseren Wirkung Ihrer Arzneimittel beitragen. Es vermindert die Wahrscheinlichkeit, dass die Arzneimittel bei der HIV-Bekämpfung wirkungslos werden (sog. Resistenzentwicklung).
- Wenn sich Ihr Vorrat von Isentress verringert, besorgen Sie sich rechtzeitig eine weitere Verordnung von Ihrem Arzt bzw. Packung aus der Apotheke. Es ist sehr wichtig, selbst kurze Zeit nicht auf das Arzneimittel zu verzichten. Die Virusmenge in Ihrem Blut kann auch bei kurzzeitiger Unterbrechung der Behandlung wieder ansteigen. Das kann bedeuten, dass das HI-Virus eine Resistenz gegen Isentress entwickelt und die Behandlung dadurch schwieriger wird.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen – diese treten gelegentlich auf (können bis zu 1 von 100 Patienten betreffen)

Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie Folgendes bemerken:

- Herpesinfektion einschließlich Gürtelrose
- Blutarmut (Anämie) auch aufgrund von Eisenmangel
- Anzeichen und Beschwerden einer Infektion oder einer Entzündung
- psychische Störungen
- Selbsttötungsabsicht oder -versuch
- Magenschleimhautentzündung
- Leberentzündung
- Leberversagen
- allergischer Hautausschlag
- bestimmte Nierenprobleme
- Arzneimittelüberdosierung

Wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken, müssen Sie sich sofort an einen Arzt wenden.

Häufig, folgende Nebenwirkungen können bis zu 1 von 10 Patienten betreffen:

- Appetitabnahme
- Schlafstörungen; verändertes Träumen; Alpträume; Verhaltensstörung, Gefühle tiefer Traurigkeit und Wertlosigkeit (Depression),
- Schwindelgefühl; Kopfschmerzen
- Drehschwindel
- Blähungen; Bauchschmerzen; Durchfall, aufgeblähter Magen oder Darm; Übelkeit; Erbrechen; Verdauungsstörungen; Aufstoßen
- bestimmte Arten von Hautausschlag (häufiger in Kombination mit Darunavir, einem Arzneimittel gegen HIV)
- Müdigkeit, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche; Fieber
- erhöhte Leberwerte; von der Norm abweichende weiße Blutzellen; erhöhte Blutfettwerte; erhöhter Spiegel eines Enzyms der Speicheldrüsen oder der Bauchspeicheldrüse

Gelegentlich, folgende Nebenwirkungen können bis zu 1 von 100 Patienten betreffen:

- Infektion der Haarwurzeln; Influenza; Hautinfektion aufgrund von Viren; Erbrechen oder Durchfall aufgrund einer Infektionserkrankung; Infektion der oberen Atemwege; Lymphknotenabszess
- Warzen
- schmerzende Lymphknoten; niedrige Anzahl weißer infektionsbekämpfender Blutzellen; geschwollene Drüsen im Nacken, in den Armbeugen und Leisten
- allergische Reaktion
- Appetitzunahme; Diabetes; erhöhte Cholesterin- und Blutfettwerte; erhöhter Blutzucker, starker Durst; starker Gewichtsverlust; hoher Blutfettspiegel (wie Cholesterin und Triglyceride); Störung der Körperfettverteilung
- Angstgefühle; Gefühl der Verwirrtheit; Niedergeschlagenheit (Depression); Stimmungsschwankungen; Panikattacke
- Gedächtnisverlust; Schmerzen in der Hand (aufgrund von Druckeinwirkung auf die Nerven); Aufmerksamkeitsstörung; Schwindel bei raschem Lagewechsel; ungewöhnliches Geschmackempfinden; erhöhte Schläfrigkeit; Mangel an Energie; Vergesslichkeit; Migräne, Gefühlsverlust, Taubheit oder Schwäche in den Armen und/oder Beinen; Kribbeln; Schläfrigkeit; Spannungskopfschmerz; Zittern; schlechter Schlaf

- Sehstörungen
- Summen, Zischen, Pfeifen, Klingeln oder andere anhaltende Geräusche in den Ohren
- Herzklopfen; langsamer Herzschlag; schneller oder unregelmäßiger Herzschlag
- Hitzewallungen; hoher Blutdruck
- raue, heisere oder angestrengte Stimme; Nasenbluten; Nasenverstopfung
- Oberbauchschmerzen; Beschwerden im Bereich des Mastdarms; Verstopfung; Mundtrockenheit; Sodbrennen; Schluckbeschwerden; Entzündung der Bauchspeicheldrüse; Magen- oder Darmgeschwüre; Blutungen im Analbereich; Magenbeschwerden; Zahnfleischentzündung; geschwollene, rote wunde Zunge
- Anreicherung von Fett in der Leber
- Akne; ungewöhnliches Ausfallen oder Dünnerwerden der Haare; Hautrötung; ungewöhnliche Fettverteilung am Körper, die Fettverlust von Armen, Beinen und Gesicht sowie eine Zunahme des Bauchfetts umfassen kann; starkes Schwitzen; Nachtschweiß; Verdickung und Jucken der Haut durch wiederholtes Kratzen; Hautverletzungen; Hauttrockenheit
- Gelenkschmerzen; schmerzhafte Erkrankung der Gelenke; Rückenschmerzen; Knochen-/Muskelschmerzen, Muskelpflichtigkeit oder –schwäche; Nackenschmerzen; Schmerzen in den Armen oder Beinen; Entzündung der Sehnen, Abnahme der Mineralien im Knochen
- Nierensteine; nächtliches Wasserlassen; Nierenzysten
- Erektionsstörungen; Brustvergrößerung bei Männern; menopausale Anzeichen wie in den Wechseljahren
- Beschwerden im Brustkorb; Schüttelfrost; Gesichtsschwellung; Nervosität; allgemeines Unwohlsein; lokale Schwellung am Hals; Anschwellen der Hände, Knöchel oder Füße; Schmerzen
- Abnahme der Anzahl von weißen infektionsbekämpfenden Blutkörperchen; Abnahme der Anzahl von Blutplättchen (an der Blutgerinnung beteiligte Zellen); Blutwerte, die auf eine verminderte Nierenfunktion hinweisen; hoher Blutzuckerspiegel; erhöhte Werte von Muskelenzymen im Blut; Zucker im Urin; Blut im Urin; Gewichtszunahme; Zunahme des Bauchumfangs; Verminderung des Bluteiweißes (Albumin); Verlängerung der Blutgerinnungszeit

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen:

- Ruhelosigkeit und übermäßiger, unkontrollierter Bewegungsdrang (Hyperaktivität)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Isentress aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem Verfalldatum nicht mehr anwenden. Sie finden das Verfalldatum auf dem Etikett der Flasche nach "Verwendbar bis:". Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Halten Sie die Flasche mit dem Trockenmittel fest verschlossen, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Das Trockenmittel nicht schlucken

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker oder bei Ihrem örtlichen Entsorgungsbetrieb, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Isentress enthält

Der Wirkstoff ist: Raltegravir. Jede Filmtablette enthält 600 mg Raltegravir (als Raltegravir-Kalium).

Die sonstigen Bestandteile sind: Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose 2910, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat. Zusätzlich enthält der Filmüberzug die folgenden sonstigen Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Hypromellose 2910, Titandioxid, Triacetin, Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172) und Eisen(II,III)-oxid (E 172). Die Tabletten können auch Spuren von Carnauba-Wachs enthalten.

Wie Isentress aussieht und Inhalt der Packung

Die 600-mg-Filmtablette ist oval geformt, gelb, mit dem MSD Firmenlogo und der Aufschrift "242" auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

Zwei Packungsgrößen sind erhältlich: Packungen mit 1 Flasche, die 60 Tabletten enthält, und Bündelpackungen mit 3 Flaschen, die je 60 Tabletten enthalten. Die Flasche enthält ein Trockenmittel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Isentress 25 mg Kautabletten Isentress 100 mg Kautabletten Wirkstoff: Raltegravir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

Als Eltern, deren Kind mit Isentress behandelt wird, gehen Sie diese Angaben bitte genau mit Ihrem Kind durch.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen oder Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Isentress und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Behandlung mit Isentress beachten?
3. Wie ist Isentress einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Isentress aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Isentress und wofür wird es angewendet?

Was ist Isentress?

Isentress enthält den Wirkstoff Raltegravir. Isentress ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch Viren verursacht werden (antivirales Arzneimittel). Es wirkt gegen das Humane-Immunschwäche-Virus (HIV), den Erreger des erworbenen Immunschwächesyndroms (AIDS).

Wie wirkt Isentress?

Das HI-Virus produziert ein Enzym namens HIV-Integrase, das dem Virus hilft, sich in Ihren Körperzellen zu vermehren. Isentress stoppt die Wirkung dieses Enzyms. Isentress kann – in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet – die Menge an HIV in Ihrem Blut (die sogenannte "Viruslast") vermindern und die CD4-(T)-Zellzahl (bestimmte Art weißer Blutzellen, die eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung eines gesunden Immunsystems bei der Bekämpfung von Infektionen haben) erhöhen. Die Verminderung der HIV-Menge im Blut kann die Funktion des Immunsystems verbessern. Das bedeutet, dass der Körper Infektionen besser bekämpfen kann.

Wann soll Isentress angewendet werden?

Isentress wird zur Behandlung der HIV-Infektion eingesetzt. Ihr Arzt/Ihre Ärztin hat Isentress verordnet, damit es hilft, die HIV-Infektion unter Kontrolle zu halten.

2. Was sollten Sie vor der Behandlung mit Isentress beachten?

Isentress darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff Raltegravir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie vor Beginn der Behandlung mit Isentress mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Isentress einnehmen.

Beachten Sie, dass Isentress eine HIV-Infektion nicht heilen kann. Das bedeutet, dass weiterhin Infektionen oder andere Erkrankungen im Zusammenhang mit HIV auftreten können. Sie sollten während der Behandlung mit diesem Arzneimittel weiterhin regelmäßig Ihren Arzt aufsuchen.

Seelische (psychische) Erkrankungen

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an Niedergeschlagenheit (Depression) oder einer seelischen (psychischen) Erkrankung leiden oder schon einmal darunter gelitten haben. Bei einigen Patienten, die dieses Arzneimittel eingenommen hatten, wurde über Depressionen, auch mit Selbsttötungsgedanken und entsprechendem Verhalten, berichtet. Dies betraf insbesondere Patienten, die bereits zuvor an Depressionen oder einer seelischen (psychischen) Erkrankung gelitten haben.

Erkrankungen / Beschwerden an den Knochen

Bei einigen Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine stark verminderte Aktivität des körpereigenen Abwehrsystems (Immunsystems) oder ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Erkrankungen der Leber

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie eine Erkrankung der Leber hatten/haben, einschließlich der Leberentzündungen Hepatitis B oder C. Ihr Arzt kann den Schweregrad Ihrer Lebererkrankung beurteilen, bevor er entscheidet, ob Sie dieses Arzneimittel einnehmen können.

Infektionen

Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion wie z. B. Fieber oder Unwohlsein bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich einen Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und mit einer Krankengeschichte von Infektionen, die nur dann auftreten, wenn das Abwehrsystem schon durch eine andere Erkrankung stark geschwächt ist (opportunistische Infektionen) können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome eines Wiederaufflammens von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren.

Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

Erkrankungen / Beschwerden der Muskulatur

Kontaktieren Sie sofort einen Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie unerklärliche Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche während der Behandlung mit diesem Arzneimittel bemerken.

Erkrankungen / Reaktionen der Haut

Wenden Sie sich sofort an einen Arzt, wenn bei Ihnen ein Hautausschlag auftritt. Bei einigen Patienten, die dieses Arzneimittel einnahmen, wurde über schwerwiegende und lebensbedrohliche Hautreaktionen und allergische Reaktionen berichtet.

Einnahme von Isentress zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Isentress kann mit anderen Arzneimitteln Wechselwirkungen haben.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen / anwenden, vor kurzem eingenommen / angewendet haben bzw. planen einzunehmen / anzuwenden:

- Antazida (Arzneimittel zur Bindung oder Neutralisierung der Magensäure, um Verdauungsbeschwerden und Sodbrennen zu erleichtern). Für bestimmte Antazida (diejenigen, die Aluminium und/oder Magnesium enthalten) wird die Einnahme zusammen mit Isentress nicht empfohlen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, ob andere Antazida für Sie in Frage kommen.
- Eisensalze (zur Behandlung und Vorbeugung von Eisenmangel oder Blutarmut). Sie sollten einen Abstand von mindestens 2 Stunden zwischen der Einnahme von Eisensalzen und der Einnahme von Isentress einhalten, da diese Arzneimittel die Wirkung von Isentress vermindern können.
- Rifampicin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen wie Tuberkulose), da es die Konzentration von Isentress vermindern kann. Ihr Arzt kann eine Erhöhung Ihrer Isentress Dosis erwägen, wenn Sie Rifampicin erhalten.

Einnahme von Isentress zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Siehe Abschnitt 3.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- Die Anwendung von Isentress Kautabletten wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, da diese bei Schwangeren nicht untersucht wurden.
- Bei HIV-positiven Frauen wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann.
- Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen.

Fragen Sie vor der Einnahme jedes Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat, wenn Sie schwanger sind oder stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie dürfen keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, kein Fahrzeug steuern und nicht Fahrrad fahren, wenn Sie sich nach Einnahme dieses Arzneimittels schwindelig fühlen.

Isentress 25 mg Kautabletten

Isentress 25 mg Kautabletten enthält Fructose (Fruchtzucker)

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 0,54 mg Fructose pro Tablette. Fructose kann die Zähne schädigen.

Isentress 25 mg Kautabletten enthält Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 1,5 mg Sorbitol (E 420) pro Tablette.

Isentress 25 mg Kautabletten enthält Sucrose

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 3,5 mg Sucrose in jeder 25 mg Kautablette. Sucrose kann schädlich für die Zähne sein.

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Isentress 25 mg Kautabletten enthält Aspartam

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 0,47 mg Aspartam (E 951) pro 25 mg Kautablette, entsprechend bis zu 0,05 mg Phenylalanin. Aspartam ist eine Quelle für Phenylalanin. Es kann schädlich sein, wenn Sie eine Phenylketonurie (PKU) haben, eine seltene angeborene Erkrankung, bei der sich Phenylalanin anreichert, weil der Körper es nicht ausreichend abbauen kann.

Isentress 25 mg Kautabletten enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Isentress 100 mg Kautabletten**Isentress 100 mg Kautabletten enthält Fructose (Fructozucker)**

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 1,07 mg Fructose pro Tablette. Fructose kann die Zähne schädigen.

Isentress 100 mg Kautabletten enthält Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 2,9 mg Sorbitol (E 420) pro Tablette.

Isentress 100 mg Kautabletten enthält Sucrose

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 7 mg Sucrose in jeder 100 mg Kautablette. Sucrose kann schädlich für die Zähne sein.

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Isentress 100 mg Kautabletten enthält Aspartam

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 0,93 mg Aspartam (E 951) pro 100 mg Kautablette, entsprechend bis zu 0,10 mg Phenylalanin. Aspartam ist eine Quelle für Phenylalanin. Es kann schädlich sein, wenn Sie eine Phenylketonurie (PKU) haben, eine seltene angeborene Erkrankung, bei der sich Phenylalanin anreichert, weil der Körper es nicht ausreichend abbauen kann.

Isentress 100 mg Kautabletten enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Isentress einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal ein. Fragen Sie dort nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Isentress muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen HIV eingenommen werden.

Die 100-mg-Kautablette kann in 2 gleiche Dosen halbiert werden. Das Teilen der Tabletten sollte jedoch möglichst vermieden werden.

Dosierung**Dosis für Kinder von 2 - 11 Jahren:**

Ihr Arzt wird die richtige Dosis der Kautabletten auswählen, die sich nach Alter und Gewicht Ihres Kindes richtet.

Die Dosis darf 300 mg zweimal täglich nicht übersteigen.
Ihr Arzt wird Sie informieren, wie viele Kautabletten Ihr Kind einnehmen soll.

Isentress steht auch als 400-mg-Filmtablette, als 600-mg-Filmtablette und als Granulat zur Herstellung einer Suspension (Lösung) zum Einnehmen zur Verfügung.

Wechseln Sie nicht zwischen den Kautabletten, dem Granulat zur Herstellung einer Suspension (Lösung), den 600-mg-Filmtabletten oder den 400-mg-Filmtabletten, ohne vorher mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal gesprochen zu haben.

Kinder sollten unbedingt die vereinbarten Arzttermine einhalten, denn die Dosis von Isentress muss angepasst werden, wenn sie älter werden, wachsen oder an Gewicht zunehmen. Ihr Arzt kann vorschlagen, auf die 400-mg-Filmtablette zu wechseln, wenn die Kinder Tabletten schlucken können.

Dieses Arzneimittel kann zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken oder unabhängig davon eingenommen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Isentress eingenommen haben, als Sie sollten

Nehmen Sie nicht mehr Tabletten ein, als mit dem Arzt besprochen. Falls Sie zu viele Tabletten eingenommen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Isentress vergessen haben

- Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie sich daran erinnern.
- Wenn Sie das Versäumnis erst beim nächsten Einnahmezeitpunkt bemerken, lassen Sie die vergessene Dosis aus und setzen Sie dann die Einnahme wie verordnet fort.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Isentress abbrechen

Es ist wichtig, Isentress genau so einzunehmen, wie es Ihr Arzt verordnet hat. Ändern Sie nicht die Dosis und brechen Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal gesprochen zu haben. Setzen Sie das Arzneimittel nicht ab, weil

- es sehr wichtig ist, alle Ihre HIV-Arzneimittel wie verschrieben und zum richtigen Zeitpunkt einzunehmen. Dies kann zur besseren Wirkung Ihrer Arzneimittel beitragen. Es vermindert die Wahrscheinlichkeit, dass die Arzneimittel bei der HIV-Bekämpfung wirkungslos werden (sog. Resistenzentwicklung).
- Wenn sich Ihr Vorrat von Isentress verringert, besorgen Sie sich rechtzeitig eine weitere Verordnung von Ihrem Arzt bzw. Packung aus der Apotheke. Es ist sehr wichtig, selbst kurze Zeit nicht auf das Arzneimittel zu verzichten. Die Virusmenge im Blut kann auch bei kurzzeitiger Unterbrechung der Behandlung wieder ansteigen. Das kann bedeuten, dass das HI-Virus eine Resistenz gegen Isentress entwickelt und die Behandlung dadurch schwieriger wird.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen – diese treten gelegentlich auf (können bis zu 1 von 100 Patienten betreffen)

Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie Folgendes bemerken:

- Herpesinfektion einschließlich Gürtelrose
- Blutarmut (Anämie) auch aufgrund von Eisenmangel
- Anzeichen und Beschwerden einer Infektion oder einer Entzündung
- psychische Störungen

- Selbsttötungsabsicht oder -versuch
- Magenschleimhautentzündung
- Leberentzündung
- Leberversagen
- allergischer Hautausschlag
- bestimmte Nierenprobleme
- Arzneimittelüberdosierung

Wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken, müssen Sie sich sofort an einen Arzt wenden.

Häufig, folgende Nebenwirkungen können bis zu 1 von 10 Patienten betreffen:

- Appetitabnahme
- Schlafstörungen; verändertes Träumen; Alpträume; Verhaltensstörung, Gefühle tiefer Traurigkeit und Wertlosigkeit (Depression)
- Schwindelgefühl; Kopfschmerzen
- Drehschwindel
- Blähungen; Bauchschmerzen; Durchfall, aufgeblähter Magen oder Darm; Übelkeit; Erbrechen; Verdauungsstörungen; Aufstoßen
- bestimmte Arten von Hautausschlag (häufiger in Kombination mit Darunavir, einem Arzneimittel gegen HIV)
- Müdigkeit, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche; Fieber
- erhöhte Leberwerte; von der Norm abweichende weiße Blutzellen; erhöhte Blutfettwerte; erhöhter Spiegel eines Enzyms der Speicheldrüsen oder der Bauchspeicheldrüse

Gelegentlich, folgende Nebenwirkungen können bis zu 1 von 100 Patienten betreffen:

- Infektion der Haarwurzeln; Influenza; Hautinfektion aufgrund von Viren; Erbrechen oder Durchfall aufgrund einer Infektionserkrankung; Infektion der oberen Atemwege; Lymphknotenabszess
- Warzen
- schmerzende Lymphknoten; niedrige Anzahl weißer infektionsbekämpfender Blutzellen; geschwollene Drüsen im Nacken, in den Armbeugen und Leisten
- allergische Reaktion
- Appetitzunahme; Diabetes; erhöhte Cholesterin- und Blutfettwerte; erhöhter Blutzucker, starker Durst; starker Gewichtsverlust; hoher Blutfettspiegel (wie Cholesterin und Triglyceride); Störung der Körperfettverteilung
- Angstgefühle; Gefühl der Verwirrtheit; Niedergeschlagenheit (Depression); Stimmungsschwankungen; Panikattacke
- Gedächtnisverlust; Schmerzen in der Hand (aufgrund von Druckeinwirkung auf die Nerven); Aufmerksamkeitsstörung; Schwindel bei raschem Lagewechsel; ungewöhnliches Geschmacksempfinden; erhöhte Schläfrigkeit; Mangel an Energie; Vergesslichkeit; Migräne, Gefühlsverlust, Taubheit oder Schwäche in den Armen und/oder Beinen; Kribbeln; Schläfrigkeit; Spannungskopfschmerz; Zittern; schlechter Schlaf
- Sehstörungen
- Summen, Zischen, Pfeifen, Klingeln oder andere anhaltende Geräusche in den Ohren
- Herzklopfen; langsamer Herzschlag; schneller oder unregelmäßiger Herzschlag
- Hitzewallungen; hoher Blutdruck
- raue, heisere oder angestrenzte Stimme; Nasenbluten; Nasenverstopfung
- Oberbauchschmerzen; Beschwerden im Bereich des Mastdarms; Verstopfung; Mundtrockenheit; Sodbrennen; Schluckbeschwerden; Entzündung der Bauchspeicheldrüse; Magen- oder Darmgeschwüre; Blutungen im Analbereich; Magenbeschwerden; Zahnfleischentzündung; geschwollene, rote wunde Zunge
- Anreicherung von Fett in der Leber
- Akne; ungewöhnliches Ausfallen oder Dünnerwerden der Haare; Hautrötung; ungewöhnliche Fettverteilung am Körper, die Fettverlust von Armen, Beinen und Gesicht sowie eine Zunahme

- des Bauchfetts umfassen kann; starkes Schwitzen; Nachtschweiß; Verdickung und Jucken der Haut durch wiederholtes Kratzen; Hautverletzungen; Hauttrockenheit
- Gelenkschmerzen; schmerzhafte Erkrankung der Gelenke; Rückenschmerzen; Knochen-/Muskelschmerzen, Muskelempfindlichkeit oder –schwäche; Nackenschmerzen; Schmerzen in den Armen oder Beinen; Entzündung der Sehnen, Abnahme der Mineralien im Knochen
 - Nierensteine; nächtliches Wasserlassen; Nierenzysten
 - Erektionsstörungen; Brustvergrößerung bei Männern; menopausale Anzeichen wie in den Wechseljahren
 - Beschwerden im Brustkorb; Schüttelfrost; Gesichtsschwellung; Nervosität; allgemeines Unwohlsein; lokale Schwellung am Hals; Anschwellen der Hände, Knöchel oder Füße; Schmerzen
 - Abnahme der Anzahl von weißen infektionsbekämpfenden Blutkörperchen; Abnahme der Anzahl von Blutplättchen (an der Blutgerinnung beteiligte Zellen); Blutwerte, die auf eine verminderte Nierenfunktion hinweisen; hoher Blutzuckerspiegel; erhöhte Werte von Muskelenzymen im Blut; Zucker im Urin; Blut im Urin; Gewichtszunahme; Zunahme des Bauchumfangs; Verminderung des Bluteiweißes (Albumin); Verlängerung der Blutgerinnungszeit

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen:

- Ruhelosigkeit und übermäßiger, unkontrollierter Bewegungsdrang (Hyperaktivität)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Isentress aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem Verfalldatum nicht mehr anwenden. Sie finden das Verfalldatum auf dem Etikett der Flasche nach "Verwendbar bis:". Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Halten Sie die Flasche, zusammen mit dem Trockenmittel, fest verschlossen, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Das Trockenmittel nicht schlucken
- Vor Öffnen des Siegels sind für dieses Arzneimittel keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker oder bei Ihrem örtlichen Entsorgungsbetrieb, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Isentress enthält

Der Wirkstoff ist: Raltegravir.

Isentress 25 mg Kautabletten:

Jede Kautablette enthält 25 mg Raltegravir (als Raltegravir-Kalium).

Die sonstigen Bestandteile sind: Hyprolose, Sucralose, Saccharin-Natrium, Natriumcitrat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Ammoniumglycyrrhizat (Ph.Eur.), Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420), Fructose (Ph.Eur.), natürliche und künstliche Aromen (Orangen-Aroma,

Bananen-Aroma, Aroma zur Maskierung), Aspartam (E 951), Sucrose, Crospovidon Typ A, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.), Ethylcellulose 20 cP, Ammoniumhydroxid, Mittelkettige Triglyceride, Ölsäure, Hypromellose 2910/6cP und Macrogol /PEG 400 .

Isentress 100 mg Kautabletten:

Jede Kautablette enthält 100 mg Raltegravir (als Raltegravir-Kalium).

Die sonstigen Bestandteile sind: Hyprolose , Sucralose , Saccharin-Natrium (E 954), Natriumcitrat (Ph.Eur.) , Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Eisen(III)-oxid (E 172) und Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Ammoniumglycyrrhizat (Ph.Eur.), Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420), Fructose (Ph.Eur.), natürliche und künstliche Aromen (Orangen-Aroma, Bananen-Aroma, Aroma zur Maskierung), Aspartam (E 951), Sucrose, Crospovidon Typ A, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] , Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.), Ethylcellulose 20 cP , Ammoniumhydroxid , Mittelkettige Triglyceride, Ölsäure, Hypromellose 2910/6cP und Macrogol /PEG 400 .

Wie Isentress aussieht und Inhalt der Packung

Isentress 25 mg Kautabletten:

Hellgelbe, runde Kautablette mit Orangen-Bananen-Geschmack und mit dem MSD Firmenlogo auf einer Seite und der Aufschrift "473" auf der anderen Seite.

Eine Packungsgröße ist erhältlich: 1 Flasche mit 60 Tabletten. Die Flasche enthält ein Trockenmittel.

Isentress 100 mg Kautabletten:

Hellorange, ovale Kautablette mit Orangen-Bananen-Geschmack und einer beidseitigen Bruchrille sowie mit dem MSD Firmenlogo und der Aufschrift "477" auf der einen Seite und ohne Aufschrift auf der anderen Seite.

Eine Packungsgröße ist erhältlich: 1 Flasche mit 60 Tabletten. Die Flasche enthält ein Trockenmittel.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Isentress 100 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Wirkstoff: Raltegravir

Lesen Sie diese Packungsbeilage bitte genau durch, wenn Sie ein Kind haben oder betreuen, das mit Isentress behandelt wird. Lesen Sie dazu die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Behandlung Ihres Kindes mit diesem Arzneimittel beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen oder Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Isentress und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Behandlung mit Isentress beachten?
3. Wie ist Isentress anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Isentress aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. **Herstellungsanleitung** – Siehe Broschüre mit Angaben zur Zubereitung und Gabe des Arzneimittels

1. Was ist Isentress und wofür wird es angewendet?

Was ist Isentress?

Isentress enthält den Wirkstoff Raltegravir. Isentress ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch Viren verursacht werden (antivirales Arzneimittel). Es wirkt gegen das Humane-Immunschwäche-Virus (HIV), den Erreger des erworbenen Immunschwächesyndroms (AIDS).

Wie wirkt Isentress?

Das HI-Virus produziert ein Enzym namens HIV-Integrase, das dem Virus hilft, sich in Ihren Körperzellen zu vermehren. Isentress stoppt die Wirkung dieses Enzyms. Isentress kann – in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet – die Menge an HIV in Ihrem Blut (die sogenannte "Viruslast") vermindern und die CD4-(T)-Zellzahl (bestimmte Art weißer Blutzellen, die eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung eines gesunden Immunsystems bei der Bekämpfung von Infektionen haben) erhöhen. Die Verminderung der HIV-Menge im Blut kann die Funktion des Immunsystems verbessern. Das bedeutet, dass der Körper Infektionen besser bekämpfen kann.

Wann soll Isentress angewendet werden?

Isentress wird zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern, Kleinkindern und Säuglingen angewendet, die mit HIV infiziert sind. Es wird auch zur Behandlung von Neugeborenen angewendet, die über ihre Mutter einer HIV-Infektion ausgesetzt waren. Ihr Arzt hat Isentress verordnet, damit es hilft, die HIV-Infektion unter Kontrolle zu halten.

2. Was sollten Sie vor der Behandlung mit Isentress beachten?

Isentress darf nicht eingenommen werden,

- Bei einer Allergie gegen den Wirkstoff Raltegravir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie vor Beginn der Behandlung mit Isentress mit dem behandelnden Arzt, dem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Isentress anwenden. Beachten Sie, dass Isentress eine HIV-Infektion nicht heilen kann. Das bedeutet, dass weiterhin Infektionen oder andere Erkrankungen im Zusammenhang mit HIV auftreten können. Sie sollten während der Behandlung mit diesem Arzneimittel weiterhin regelmäßig Ihren Arzt aufsuchen.

Seelische (psychische) Erkrankungen

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an Niedergeschlagenheit (Depression) oder einer seelischen (psychischen) Erkrankung leiden oder schon einmal darunter gelitten haben. Bei einigen Patienten, die dieses Arzneimittel eingenommen hatten, wurde über Depressionen, auch mit Selbsttötungsgedanken und entsprechendem Verhalten, berichtet. Dies betraf insbesondere Patienten, die bereits zuvor an Depressionen oder einer seelischen (psychischen) Erkrankung gelitten haben.

Erkrankungen / Beschwerden an den Knochen

Bei einigen Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine stark verminderte Aktivität des körpereigenen Abwehrsystems (Immunsystems) oder ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Erkrankungen der Leber

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn eine Erkrankung der Leber vorliegt/vorlag, einschließlich der Leberentzündungen Hepatitis B oder C. Ihr Arzt kann den Schweregrad Ihrer Lebererkrankung beurteilen, bevor er entscheidet, ob dieses Arzneimittel angewendet werden kann.

Infektionen

Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion wie z. B. Fieber oder Unwohlsein bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich einen Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und mit einer Krankengeschichte von Infektionen, die nur dann auftreten, wenn das Abwehrsystem schon durch eine andere Erkrankung stark geschwächt ist (opportunistische Infektionen) können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome eines Wiederaufflammens von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren.

Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

Erkrankungen / Beschwerden der Muskulatur

Kontaktieren Sie sofort einen Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie unerklärliche Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder –schwäche während der Behandlung mit diesem Arzneimittel bemerken.

Erkrankungen / Reaktionen der Haut

Wenden Sie sich sofort an einen Arzt, wenn ein Hautausschlag auftritt. Bei einigen Patienten, die dieses Arzneimittel einnahmen, wurde über schwerwiegende und lebensbedrohliche Hautreaktionen und allergische Reaktionen berichtet.

Anwendung von Isentress zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Isentress kann mit anderen Arzneimitteln Wechselwirkungen haben.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen / anwenden, vor kurzem eingenommen / angewendet haben bzw. planen einzunehmen / anzuwenden:

- Antazida (Arzneimittel zur Bindung oder Neutralisierung der Magensäure, um Verdauungsbeschwerden und Sodbrennen zu erleichtern). Für bestimmte Antazida (diejenigen, die Aluminium und/oder Magnesium enthalten) wird die Einnahme zusammen mit Isentress nicht empfohlen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, ob andere Antazida für Sie in Frage kommen.
- Eisensalze (zur Behandlung und Vorbeugung von Eisenmangel oder Blutarmut). Sie sollten einen Abstand von mindestens 2 Stunden zwischen der Einnahme von Eisensalzen und der Einnahme von Isentress einhalten, da diese Arzneimittel die Wirkung von Isentress vermindern können.
- Rifampicin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen wie Tuberkulose), da es die Konzentration von Isentress vermindern kann. Ihr Arzt kann eine Erhöhung Ihrer Isentress Dosis erwägen, wenn Sie Rifampicin erhalten.

Anwendung von Isentress zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Siehe Abschnitt 3.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- Die Anwendung von Isentress Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, da es bei Schwangeren nicht untersucht wurde.
- Bei HIV-positiven Frauen wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann.
- Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen.

Fragen Sie vor der Einnahme jedes Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat, wenn Sie schwanger sind oder stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie dürfen keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, kein Fahrzeug steuern und nicht Fahrrad fahren, wenn Sie sich nach Einnahme dieses Arzneimittels schwindelig fühlen.

Isentress 100 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält Fructose (Fruchtzucker)

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 0,5 mg Fructose pro Beutel. Fructose kann die Zähne schädigen.

Isentress 100 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 1,5 mg Sorbitol (E 420) pro Beutel.

Isentress 100 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält Sucrose

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 4,7 mg Sucrose pro Beutel.

Sucrose kann schädlich für die Zähne sein.

Bitte wenden Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt an, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Isentress 100 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Beutel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Isentress anzuwenden?

Geben Sie Ihrem Kind dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit dem behandelnden Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal. Fragen Sie dort nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Isentress muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen HIV angewendet werden.

- Bitte beachten Sie die Hinweise der „Herstellungsanleitung“ in der Broschüre für die Zubereitung und Gabe einer Dosis von Isentress. Bewahren Sie diese Broschüre auf und befolgen Sie die darin enthaltenen Anweisungen bei jeder Zubereitung des Arzneimittels. Nehmen Sie die Broschüre zu den Arztterminen Ihres Kindes mit.
- Stellen Sie sicher, dass der Arzt, der Apotheker oder das medizinische Fachpersonal Ihnen erklärt, wie die richtige Dosis zu mischen ist und wie sie dem Kind gegeben werden soll. Das Granulat muss vor der Gabe in Wasser aufgelöst werden. Das Arzneimittel muss Ihrem Kind innerhalb von 30 Minuten nach der Zubereitung gegeben werden.
- Die Dosis wird sich mit der Zeit verändern. Folgen Sie daher unbedingt den Anweisungen Ihres Arztes. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob und wann Sie Ihrem Kind Isentress nicht mehr geben müssen.

Dosierung

Ihr Arzt wird die richtige Dosis des Granulats zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen errechnen, die sich nach Alter und Gewicht Ihres Kindes richtet.

Ihr Arzt wird Sie informieren, wie viel Ihr Kind davon einnehmen soll.

Ihr Kind kann dieses Arzneimittel zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken oder unabhängig davon erhalten.

Isentress steht auch als 400-mg-Filmtablette, 600-mg-Filmtablette und als Kautablette zur Verfügung. Wechseln Sie nicht zwischen dem Granulat zur Herstellung einer Suspension (Lösung), den Kautabletten, den 600-mg-Filmtabletten oder den 400-mg-Filmtabletten, ohne vorher mit dem behandelnden Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal gesprochen zu haben.

Kinder sollten unbedingt die vereinbarten Arzttermine einhalten, denn die Dosis von Isentress muss möglicherweise angepasst werden, wenn sie älter werden, wachsen oder an Gewicht zunehmen. Der behandelnde Arzt kann vorschlagen, auf Kautabletten zu wechseln, wenn die Kinder die Tabletten kauen können.

Wenn Sie eine größere Menge von Isentress angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie keine größere Menge an, als mit dem Arzt besprochen. Falls zu viel von diesem Arzneimittel angewendet wurde, sprechen Sie mit dem behandelnden Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Isentress vergessen haben

- Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie sich daran erinnern.
- Wenn Sie das Versäumnis erst beim nächsten Einnahmezeitpunkt bemerken, lassen Sie die vergessene Dosis aus und setzen Sie dann die Einnahme/Gabe wie verordnet fort.
- Verdoppeln Sie nicht die Dosis, wenn Sie die vorherige Einnahme/Gabe vergessen haben.

Wenn Sie die Behandlung mit Isentress abbrechen

Es ist wichtig, Isentress genau so einzunehmen/zu geben, wie es der behandelnde Arzt verordnet hat. Ändern Sie nicht die Dosis, brechen Sie die Behandlung Ihres Kindes mit diesem Arzneimittel nicht ab, ohne vorher mit dem behandelnden Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal gesprochen zu haben. Setzen Sie das Arzneimittel nicht ab, weil

- es sehr wichtig ist, alle Ihre HIV-Arzneimittel wie verschrieben und zum richtigen Zeitpunkt einzunehmen. Dies kann zur besseren Wirkung Ihrer Arzneimittel beitragen. Es vermindert die Wahrscheinlichkeit, dass die Arzneimittel bei der HIV-Bekämpfung wirkungslos werden (sog. Resistenzentwicklung).
- Wenn sich Ihr Vorrat von Isentress verringert, besorgen Sie sich rechtzeitig eine weitere Verordnung von Ihrem Arzt bzw. Packung aus der Apotheke. Es ist sehr wichtig, selbst kurze Zeit nicht auf das Arzneimittel zu verzichten. Die Virusmenge im Blut kann auch bei kurzzeitiger Unterbrechung der Behandlung wieder ansteigen. Das kann bedeuten, dass das HI-Virus eine Resistenz gegen Isentress entwickelt und die Behandlung dadurch schwieriger wird.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen – diese treten gelegentlich auf (können bis zu 1 von 100 Patienten betreffen)

Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie Folgendes bemerken:

- Herpesinfektion einschließlich Gürtelrose
- Blutarmut (Anämie) auch aufgrund von Eisenmangel
- Anzeichen und Beschwerden einer Infektion oder einer Entzündung
- psychische Störungen
- Selbsttötungsabsicht oder -versuch
- Magenschleimhautentzündung
- Leberentzündung
- Leberversagen
- allergischer Hautausschlag
- bestimmte Nierenprobleme
- Arzneimittelüberdosierung

Wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken, müssen Sie sich sofort an einen Arzt wenden.

Häufig, folgende Nebenwirkungen können bis zu 1 von 10 Patienten betreffen:

- Appetitabnahme
- Schlafstörungen; verändertes Träumen; Alpträume; Verhaltensstörung, Gefühle tiefer Traurigkeit und Wertlosigkeit (Depression)
- Schwindelgefühl; Kopfschmerzen
- Drehschwindel

- Blähungen; Bauchschmerzen; Durchfall, aufgeblähter Magen oder Darm; Übelkeit; Erbrechen; Verdauungsstörungen; Aufstoßen
- bestimmte Arten von Hautausschlag (häufiger in Kombination mit Darunavir, einem Arzneimittel gegen HIV)
- Müdigkeit, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche; Fieber
- erhöhte Leberwerte; von der Norm abweichende weiße Blutzellen; erhöhte Blutfettwerte; erhöhter Spiegel eines Enzyms der Speicheldrüsen oder der Bauchspeicheldrüse

Gelegentlich, folgende Nebenwirkungen können bis zu 1 von 100 Patienten betreffen:

- Infektion der Haarwurzeln; Influenza; Hautinfektion aufgrund von Viren; Erbrechen oder Durchfall aufgrund einer Infektionserkrankung; Infektion der oberen Atemwege; Lymphknotenabszess
- Warzen
- schmerzende Lymphknoten; niedrige Anzahl weißer infektionsbekämpfender Blutzellen; geschwollene Drüsen im Nacken, in den Armbeugen und Leisten
- allergische Reaktion
- Appetitzunahme; Diabetes; erhöhte Cholesterin- und Blutfettwerte; erhöhter Blutzucker, starker Durst; starker Gewichtsverlust; hoher Blutfettspiegel (wie Cholesterin und Triglyceride); Störung der Körperfettverteilung
- Angstgefühle; Gefühl der Verwirrtheit; Niedergeschlagenheit (Depression); Stimmungsschwankungen; Panikattacke
- Gedächtnisverlust; Schmerzen in der Hand (aufgrund von Druckeinwirkung auf die Nerven); Aufmerksamkeitsstörung; Schwindel bei raschem Lagewechsel; ungewöhnliches Geschmackempfinden; erhöhte Schläfrigkeit; Mangel an Energie; Vergesslichkeit; Migräne, Gefühlsverlust, Taubheit oder Schwäche in den Armen und/oder Beinen; Kribbeln; Schläfrigkeit; Spannungskopfschmerz; Zittern; schlechter Schlaf
- Sehstörungen
- Summen, Zischen, Pfeifen, Klingeln oder andere anhaltende Geräusche in den Ohren
- Herzklopfen; langsamer Herzschlag; schneller oder unregelmäßiger Herzschlag
- Hitzewallungen; hoher Blutdruck
- raue, heisere oder angestrenzte Stimme; Nasenbluten; Nasenverstopfung
- Oberbauchschmerzen; Beschwerden im Bereich des Mastdarms; Verstopfung; Mundtrockenheit; Sodbrennen; Schluckbeschwerden; Entzündung der Bauchspeicheldrüse; Magen- oder Darmgeschwüre; Blutungen im Analbereich; Magenbeschwerden; Zahnfleischentzündung; geschwollene, rote wunde Zunge
- Anreicherung von Fett in der Leber
- Akne; ungewöhnliches Ausfallen oder Dünnerwerden der Haare; Hautrötung; ungewöhnliche Fettverteilung am Körper, die Fettverlust von Armen, Beinen und Gesicht sowie eine Zunahme des Bauchfetts umfassen kann; starkes Schwitzen; Nachtschweiß; Verdickung und Jucken der Haut durch wiederholtes Kratzen; Hautverletzungen; Hauttrockenheit
- Gelenkschmerzen; schmerzhafte Erkrankung der Gelenke; Rückenschmerzen; Knochen-/Muskelschmerzen, Muskelpfindlichkeit oder -schwäche; Nackenschmerzen; Schmerzen in den Armen oder Beinen; Entzündung der Sehnen, Abnahme der Mineralien im Knochen
- Nierensteine; nächtliches Wasserlassen; Nierenzysten
- Erektionsstörungen; Brustvergrößerung bei Männern; menopausale Anzeichen wie in den Wechseljahren
- Beschwerden im Brustkorb; Schüttelfrost; Gesichtsschwellung; Nervosität; allgemeines Unwohlsein; lokale Schwellung am Hals; Anschwellen der Hände, Knöchel oder Füße; Schmerzen
- Abnahme der Anzahl von weißen infektionsbekämpfenden Blutkörperchen; Abnahme der Anzahl von Blutplättchen (an der Blutgerinnung beteiligte Zellen); Blutwerte, die auf eine verminderte Nierenfunktion hinweisen; hoher Blutzuckerspiegel; erhöhte Werte von Muskelenzymen im Blut; Zucker im Urin; Blut im Urin; Gewichtszunahme; Zunahme des Bauchumfangs; Verminderung des Bluteiweißes (Albumin); Verlängerung der Blutgerinnungszeit

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen:

- Ruhelosigkeit und übermäßiger, unkontrollierter Bewegungsdrang (Hyperaktivität)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Isentress aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem Verfalldatum nicht mehr anwenden. Sie finden das Verfalldatum auf dem Karton und dem Beutel nach "Verwendbar bis:". Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Das Arzneimittel ist den Patienten nach Zubereitung der Suspension zum Einnehmen innerhalb von 30 Minuten zu geben.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Öffnen Sie die Beutel erst unmittelbar vor der Anwendung.

Beachten Sie die Hinweise zur korrekten Entsorgung von Restmengen in der Broschüre mit der Herstellungsanleitung.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Isentress enthält

- Der Wirkstoff ist Raltegravir. Jeder Beutel mit Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 100 mg Raltegravir (als Raltegravir-Kalium).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Hyprolose, Sucralose, Mannitol (E 421), Ammoniumglycyrrhizat (Ph.Eur.), Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420), Fructose, Bananen-Aroma, Sucrose, Crospovidon Typ A, Magnesiumstearat, Ethylcellulose 20 cP, Ammoniumhydroxid, Mittelkettige Triglyzeride, Ölsäure, Hypromellose 2910/6cP, Macrogol/PEG 400, Mikrokristalline Cellulose und Carmellose-Natrium (Ph. Eur.).

Wie Isentress aussieht und Inhalt der Packung

Das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit Bananengeschmack ist ein weißes bis cremefarbiges körniges Pulver, das gelbe oder beige-braune Teilchen enthalten kann, in einem Beutel zur Abgabe von Einzeldosen.

Eine Packungsgröße ist erhältlich: 1 Karton mit 60 Beuteln, zwei 10-ml-Applikationsspritzen, zwei 3-ml-Applikationsspritzen, zwei 1-ml-Applikationsspritzen, zwei Mischbecher, diese Gebrauchsinformation und eine Broschüre mit der Herstellungsanleitung. Jeder Beutel zur einmaligen Anwendung enthält 100 mg Raltegravir, das in 10 ml Wasser aufzulösen ist und so eine Konzentration von 10 mg pro ml ergibt.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Slovenská republika

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Herstellungsanleitung:

Nehmen Sie diese Broschüre zu den Arztterminen Ihres Kindes mit.

Isentress 100 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Wirkstoff: Raltegravir

Herstellungsanleitung für Babys

Vergewissern Sie sich, dass Sie die Herstellungsanleitung gelesen und verstanden haben.

Zur Vorbereitung

Anmerkung: Stellen Sie sicher, dass Ihr Arzt Ihnen zeigt, wie Sie die Isentress Suspension zum Einnehmen zubereiten und geben sollen.

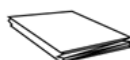
- Vergewissern Sie sich, dass Sie die Anweisungen verstanden haben, bevor Sie mit der Zubereitung beginnen. Wenn Sie sich nicht sicher sind, rufen Sie Ihren Arzt an.
- Es ist sehr wichtig, dass Sie das Wasser und Isentress sorgfältig mit der richtigen Spritze abmessen.
- Prüfen Sie das Verfalldatum, bevor Sie Isentress Ihrem Kind geben. Das Verfalldatum ist auf dem Umkarton und auf den Beuteln von Isentress aufgedruckt.
- Die Menge von Isentress hängt vom Alter und vom Gewicht Ihres Kindes ab und ändert sich somit über die Zeit.
Ihr Arzt wird Ihnen bei jedem Kontrolltermin erneut die korrekte Dosis nennen, nachdem er Ihr Kind gewogen hat.
Halten Sie daher unbedingt die Kontrolltermine bei Ihrem Arzt ein, damit Sie über die neue Dosierung informiert werden, die dem Wachstum Ihres Kindes über die Zeit angepasst wird.
Während der ersten Lebenswoche Ihres Kindes geben Sie Ihrem Kind Isentress einmal täglich.
Danach geben Sie das Arzneimittel Ihrem Kind zweimal täglich.
- Diese Broschüre beschreibt wie Sie:
 - Isentress zu einer Flüssigkeit mischen
 - die korrekte Dosis mit einer Spritze abmessen
 - Isentress Ihrem Kind geben
 - reinigen und entsorgen

Inhalt der Packung

- Umkarton



- Anleitung (diese Broschüre)



- Gebrauchsinformation (Packungsbeilage)

- 2 Mischbecher



- 60 Beutel Isentress Granulat



- 6 Spritzen



2 **blaue** (10 ml) Spritzen



2 **grüne** (3 ml) Spritzen



2 **weiße** (1 ml) Spritzen

Die Packung enthält einen zweiten Mischbecher und einen zweiten Satz Spritzen, falls etwas beschädigt wird oder verloren geht. Verwenden Sie keine beschädigten Mischbecher und keine beschädigten Spritzen.

Schritt 1: Machen Sie sich bereit

- Legen Sie Ihr Kind an einen Platz, wo es sicher ist. Sie benötigen beide Hände zur Zubereitung von Isentress.
- Waschen Sie sich die Hände mit Wasser und Seife.
- Legen Sie sich alles, was Sie zur Zubereitung einer Dosis benötigen, auf einer sauberen Fläche bereit:



1 Mischbecher
(Öffnen Sie den Deckel, indem sie ihn an der Lasche nach oben ziehen)



1 Beutel
Isentress Granulat



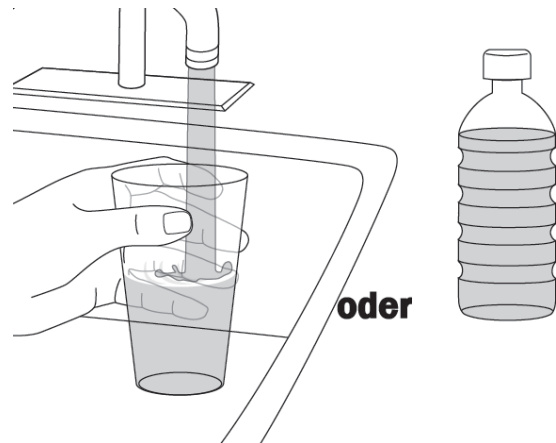
ein sauberes
Glas



3 Spritzen
(Halten Sie alle Größen bereit, auch wenn Sie nur 1 oder 2 brauchen, je nach der Dosis)

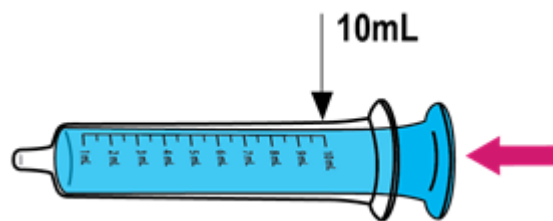
Schritt 2: Füllen Sie ein Glas mit Wasser

Füllen Sie ein sauberes Glas mit Trinkwasser in Raumtemperatur aus dem Wasserhahn oder aus einer Flasche mit stillem Wasser.

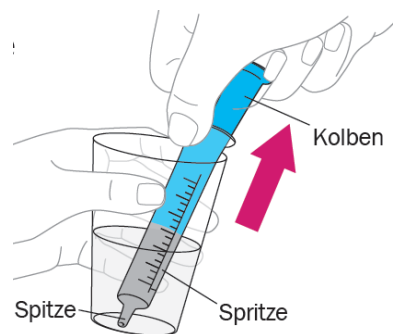


Schritt 3: Füllen Sie die blaue Spritze mit Wasser

Drücken Sie den Kolben der **blauen** Spritze soweit wie möglich in die Spritze hinein.

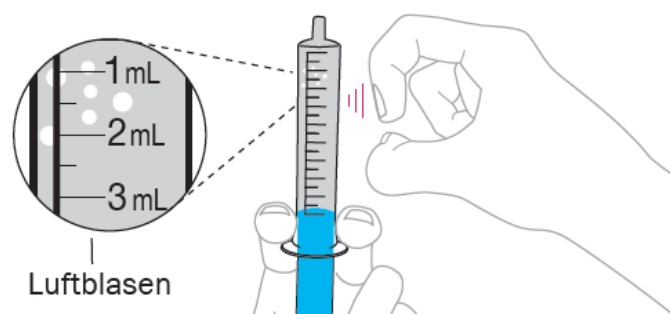


Halten Sie die Spitze der Spritze in das Glas Wasser. Ziehen sie den Kolben heraus. Ziehen Sie nur bis zur 10-ml-Markierung.

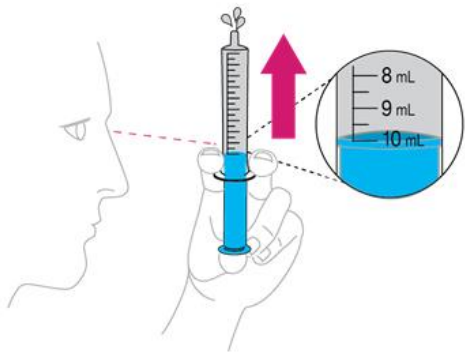


Schritt 4: Prüfen Sie auf Luftblasen

Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach oben.
Klopfen Sie mit dem Finger daran, um Luftblasen nach oben zu bewegen.

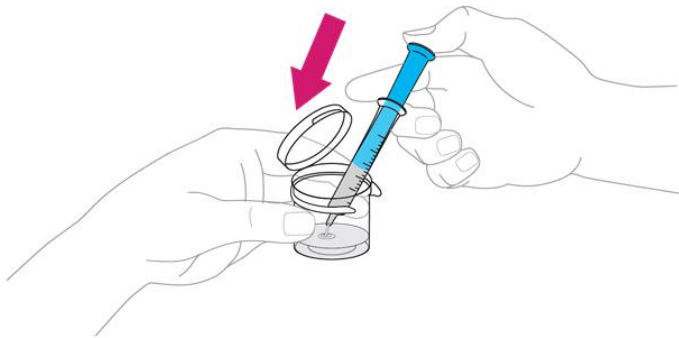


Drücken Sie den Kolben langsam nach oben, um die Luft herauszudrücken.



Prüfen Sie nochmals die Wassermenge in der Spritze. Wenn sie unter 10 ml ist, tauchen Sie die Spitze wieder in das Wasser und ziehen den Kolben wieder zurück, bis Sie wieder die 10 ml Markierung erreichen.

Schritt 5: Geben Sie die 10 ml Wasser in den Mischbecher



Schritt 6: Geben Sie Isentress ebenfalls in den Mischbecher

Anmerkung bevor Sie Isentress hinzugeben:

Sie und Ihr Kind sollten bereit sein! Sie sollten Isentress nach dem Vermischen innerhalb von 30 Minuten anwenden!

Nachdem Sie Ihrem Kind seine Dosis Isentress gegeben haben, werfen Sie bitte die Restmenge weg.



Reißen oder schneiden Sie den Beutel auf und geben Sie das gesamte Granulat in den Mischbecher zum Wasser. Prüfen Sie, dass der Beutel komplett leer ist.

Nehmen Sie 1 Beutel Isentress und schütteln Sie das Granulat auf den Boden des Beutels.



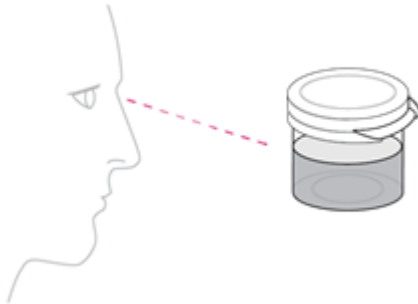
Schritt 7: Vermischen Sie Isentress und das Wasser

Schließen Sie den Mischbecher mit dem Deckel, so dass dieser einrastet.

Schwenken Sie den Mischbecher vorsichtig 45 Sekunden in einer Drehbewegung, um Granulat und Wasser zu vermischen.

Verwenden Sie eine Uhr oder Stoppuhr, um die Bewegung nach 45 Sekunden zu beenden.

Die Mischung **NICHT SCHÜTTELN!**



Überprüfen Sie, ob das Granulat vermischt wurde.
Wenn nicht, schwenken Sie den Becher noch etwas.
Die Mischung sollte etwas trüb aussehen.

Schritt 8: Überprüfen Sie die verordnete Dosis

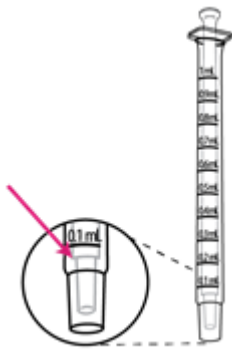
Verwenden Sie für die Dosis die Menge, die in Milliliter „ml“ von Ihrem Arzt verordnet wurde.

Denken Sie daran, dass sich die Dosis bei jedem Arztbesuch ändern kann, so dass Sie sicher sein sollten, die neueste Verordnung zu verwenden. Halten Sie alle Arzttermine ein, damit Ihr Kind jederzeit die korrekte Dosis erhält!

Schritt 9: Wählen Sie die benötigte(n) Spritze(n)

Wählen Sie die richtige Spritze für die Dosis Ihres Kindes:

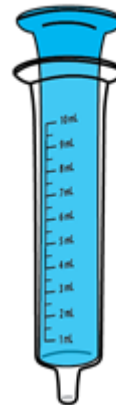
WEISS
(1 ml)
für 1 ml oder weniger



GRÜN
(3 ml)
für 1,5 ml bis 3 ml



BLAU
(10 ml)
für 3,5 ml bis 10 ml



Bewegen Sie diesen Teil des Kolbens
(siehe Pfeil) wie auf dem Bild oben gezeigt
zur richtigen Markierung auf der Spritze

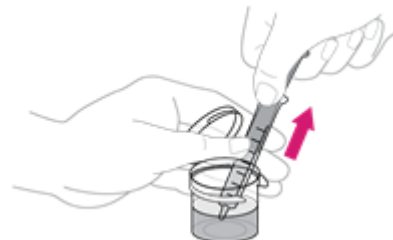
Finden Sie dann die Milliliter “ml”- (oder auch “mL”)-Markierung am Spritzenzylinder, die der
Dosierung Ihres Kindes entspricht.

Schritt 10: Messen Sie Isentress ab

Drücken Sie den Kolben soweit wie möglich
in den Zylinder der Spritze.



Halten Sie die Spitze der Spritze in den Mischbecher mit dem vermischten
Isentress und ziehen Sie den Kolben zurück.



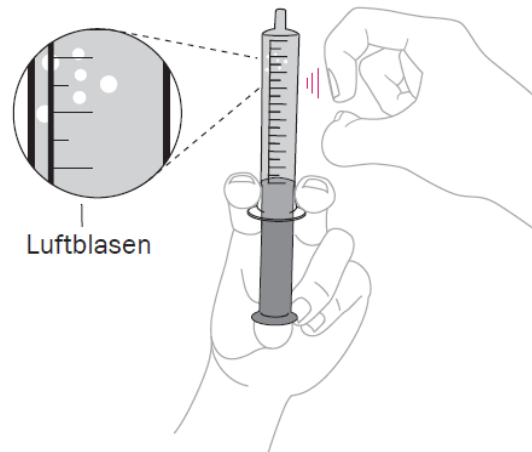
Ziehen Sie nur bis zu der Markierung zurück,
die der Dosis entspricht,
die Ihrem Kind verordnet wurde.

WICHTIG:

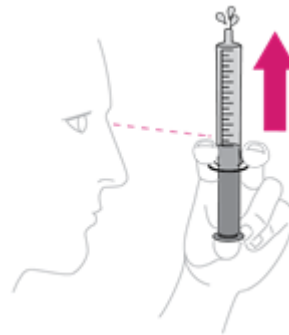
- Die Dosis Ihres Kindes wird möglicherweise nicht der abgebildeten entsprechen.
- Normalerweise wird eine Restmenge im Mischbecher übrigbleiben.

Schritt 11: Prüfen Sie auf Luftblasen

Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach oben.
Klopfen Sie mit dem Finger daran,
um Luftblasen nach oben zu bewegen.



Drücken Sie den Kolben langsam nach oben, um die Luft
herauszudrücken.



Überprüfen Sie nochmals die Menge Isentress in der Spritze.
Falls weniger als die verordnete Dosis enthalten ist, führen Sie die Spitze der Spritze nochmals in den Becher mit der zubereiteten Isentress-Mischung und ziehen den Kolben erneut bis zur richtigen Dosismarkierung zurück.

Schritt 12: Geben Sie Isentress Ihrem Kind

Führen Sie die Spitze der Spritze
so in den Mund Ihres Kindes,
dass diese entweder die rechte
oder linke Wange berührt.



Drücken Sie langsam den Kolben herunter, um die zubereitete Isentress-Mischung zu geben. Sollte Ihr Kind Schwierigkeiten machen, nehmen Sie die Spritze heraus und versuchen es erneut. Es ist sehr wichtig, dass Ihr Kind die gesamte verordnete Dosis erhält (eine kleine Restmenge in der Spitze der Spritze ist in Ordnung).

WICHTIG: Wenn Ihr Kind nicht die gesamte verordnete Dosis einnimmt oder einen Teil davon wieder ausspuckt, rufen Sie bitte Ihren Arzt an, um nachzufragen, was Sie tun können.

Schritt 13: Reinigung und Entsorgung

Geben Sie die verbleibende Restmenge Isentress in den Haushaltsabfall.

Geben Sie diese nicht in das Abwasser.

Entfernen Sie die Kolben aller Spritzen, die Sie benutzt haben.

Waschen Sie Spritzen, Kolben und Mischbecher mit warmen Wasser und Spülmittel mit der Hand. Verwenden Sie keine Spülmaschine.



Spülen Sie mit klarem Wasser nach und lassen Sie alles an der Luft trocknen. Bewahren Sie alles sauber und trocken auf.

Wie ist Isentress auf zubewahren?

Die Beutel in der Originalverpackung aufbewahren, um das Arzneimittel vor Feuchtigkeit zu schützen.

Öffnen Sie die Isentress Beutel erst unmittelbar vor der Zubereitung.

<p>Halten Sie unbedingt die Arzttermine ein, um jederzeit zu wissen, wieviel Isentress Sie ihrem Kind geben sollen!</p>
--