

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).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 26,06 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Erwachsene

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Die Höchstdosis der Kautablette beträgt 300 mg zweimal täglich.

Da die Darreichungsformen nicht bioäquivalent sind, sollten die 400-mg-Filmtabletten weder durch die Kautabletten noch durch das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ersetzt

werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Kautabletten und das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wurden nicht bei HIV-infizierten Jugendlichen (12 bis 18 Jahre) oder Erwachsenen untersucht.

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Empfehlungen getroffen werden.

Es wurde eine beträchtliche inter- und intraindividuelle Variabilität in der Pharmakokinetik von Raltegravir beobachtet (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Raltegravir besitzt eine relativ niedrige genetische Barriere gegen Resistenz. Deshalb sollte Raltegravir, wann immer dies möglich ist, mit zwei anderen aktiven ARTs angewendet werden, um die Wahrscheinlichkeit eines virologischen Versagens und die Resistenzentwicklung zu minimieren (siehe Abschnitt 5.1).

Die klinischen Studiendaten über die Anwendung von Raltegravir bei bisher unbehandelten Patienten sind begrenzt auf die Anwendung in Kombination mit zwei Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) (Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat).

Depression

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Verträglichkeit und Wirksamkeit von Raltegravir sind bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen nicht erwiesen. ISENTRESS sollte daher bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit einer vorbestehenden Funktionsstörung der Leber einschließlich chronischer Hepatitis zeigen während einer antiretroviralen Kombinationstherapie häufiger Veränderungen der Leberfunktion und sollten mit den üblichen Maßnahmen überwacht werden. Falls bei diesen Patienten eine Verschlechterung der Lebererkrankung auftritt, sollte eine Unterbrechung bzw. eine Einstellung der Therapie erwogen werden.

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und potenziell tödliche hepatische Nebenwirkungen.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von 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) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Antazida

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

Rifampicin

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

Myopathie und Rhabdomyolyse

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

Schwerwiegende Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden ebenfalls berichtet und waren durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und manchmal Organfunktionsstörungen einschließlich Leberversagen gekennzeichnet. ISENTRESS sowie weitere in Betracht kommende Arzneimittel müssen sofort abgesetzt werden, wenn die Patienten Anzeichen schwerer Haut- oder Überempfindlichkeitsreaktionen entwickeln (wie schwerer Hautausschlag oder Ausschlag mit Fieber, allgemeines Unwohlsein, Müdigkeit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, 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 ISENTRESS oder anderer in Betracht kommender Arzneimittel nach dem Beginn eines schweren Hautausschlags kann zu einer lebensbedrohlichen Reaktion führen.

Hautausschlag

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

Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

Wirkung von Raltegravir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

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

Wirkung anderer Mittel auf die Pharmakokinetik von Raltegravir

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

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

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

Die Kombination von ISENTRESS mit Antazida, die zweiwertige Metallkationen enthalten, kann die Resorption von Raltegravir durch Chelatbildung vermindern und so zu reduzierten Plasmaspiegeln von Raltegravir führen. Die Einnahme aluminium- und magnesiumhaltiger Antazida innerhalb von 6 Stunden vor oder nach Einnahme von ISENTRESS reduzierte die Plasmaspiegel von Raltegravir signifikant. Daher wird die Kombination aluminium- und/oder magnesiumhaltiger Antazida mit ISENTRESS nicht empfohlen. Die Kombination von ISENTRESS mit einem kalziumcarbonathaltigen Antazidum verminderte die Plasmaspiegel von Raltegravir; diese Interaktion wird jedoch nicht als klinisch relevant erachtet. Daher ist bei einer Kombination von ISENTRESS mit kalziumcarbonathaltigen Antazida keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Kombination von ISENTRESS mit anderen Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen (z. B. Omeprazol und Famotidin) kann die Resorptionsrate von Raltegravir erhöhen und zu erhöhten Plasmaspiegeln von Raltegravir führen (siehe Tabelle 1). Das Sicherheitsprofil bei Patienten in Phase-III-Studien, die Protonenpumpenhemmer oder 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 bezügl. 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 ISENTRESS erforderlich.
Tipranavir/Ritonavir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 24% Raltegravir C _{12 Std} ↓ 55% Raltegravir C _{max} ↓ 18% (UGT1A1-Induktion)	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS erforderlich.
<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 ISENTRESS erforderlich.
Etravirin (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 10 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 34 % Raltegravir C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1 Induktion) Etravirin AUC ↑ 10 % Etravirin C _{12std} ↑ 17 % Etravirin C _{max} ↑ 4 %	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder Etravirin erforderlich.
<i>Nukleosidale/-tidale-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Tenofovir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 49% Raltegravir C _{12Std} ↑ 3% Raltegravir C _{max} ↑ 64% (Interaktionsmechanismus nicht bekannt) Tenofovir AUC ↓ 10% Tenofovir C _{24Std} ↓ 13% Tenofovir C _{max} ↓ 23%	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder Tenofovirdisoproxilfumarat 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 ISENTRESS oder Maraviroc erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezügl. der gleichzeitigen Anwendung
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 ISENTRESS 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 ISENTRESS. Wenn eine Kombination mit Rifampicin unvermeidlich ist, kann eine Verdoppelung der Dosis von ISENTRESS in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
SEDATIVA		
Midazolam (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Midazolam AUC ↓ 8% Midazolam C _{max} ↑ 3%	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder Midazolam erforderlich. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Raltegravir kein Induktor oder Inhibitor von CYP3A4 ist; daher wird nicht angenommen, dass Raltegravir die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die CYP3A4-Substrate sind, beeinflusst.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezügl. 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 ISENTRESS 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 ISENTRESS erforderlich.
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 ISENTRESS 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 ISENTRESS erforderlich.
HORMONELLE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol Norelgestromin (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	<p>Ethinylestradiol AUC ↓ 2 % Ethinylestradiol C_{max} ↑ 6 % Norelgestromin AUC ↑ 14 % Norelgestromin C_{max} ↑ 29 %</p>	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder hormonelle Kontrazeptiva (auf Östrogen- und/oder Progesteron-Basis) erforderlich.
OPIOID-ANALGETIKA		
Methadon (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	<p>Methadon AUC ↔ Methadon C_{max} ↔</p>	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder Methadon erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie (Antiretroviral Pregnancy Registry)

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Raltegravir beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Raltegravir geht jedoch in die Milch säugender Ratten über. Bei einer maternalen Dosis von 600 mg/kg/Tag bei Ratten war die mittlere Wirkstoffkonzentration in der Milch ungefähr 3-mal höher als im maternalen Plasma. Während der Einnahme von ISENTRESS wird Stillen nicht empfohlen. Im Allgemeinen wird empfohlen, dass HIV-infizierte Mütter ihre Säuglinge nicht stillen, um die Übertragung von HIV zu verhindern.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von ISENTRESS basiert auf gepoolten Sicherheitsdaten von zwei klinischen Phase-III-Studien mit vorbehandelten erwachsenen Patienten und einer klinischen Phase-III-Studie mit bisher unbehandelten erwachsenen Patienten. Kopfschmerzen und Übelkeit waren die am häufigsten unter der Therapie berichteten Nebenwirkungen (Häufigkeit von mindestens 5 %).

Immunrekonstitutionssyndrom war die am häufigsten berichtete schwerwiegende Nebenwirkung.

Bei vorbehandelten Patienten wurde in den beiden randomisierten klinischen Studien bei 462 Patienten die empfohlene Dosierung von 400 mg zweimal täglich in Kombination mit einer optimierten Hintergrundtherapie (optimized background therapy, OBT) angewendet im Vergleich zu 237 Patienten, die Placebo in Kombination mit OBT erhielten.

Während der doppelblinden Behandlung betrug die gesamte Beobachtungsdauer 708 Patientenjahre in der Gruppe mit ISENTRESS 400 mg zweimal täglich und 244 Patientenjahre in der Placebogruppe.

Bei bisher unbehandelten Patienten wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten klinischen Studie die empfohlene Dosis von ISENTRESS 400 mg zweimal täglich zusammen mit einer fixen Kombination von Emtricitabin 200 mg (+) Tenofovir 245 mg bei 281 Patienten angewendet. Diese Gruppe wurde verglichen mit 282 Patienten, die Efavirenz (EFV) 600 mg (vor dem Schlafengehen) in Kombination mit Emtricitabin (+) Tenofovir einnahmen. Während der doppelblinden Behandlung betrug in der Gruppe, die ISENTRESS 400 mg zweimal täglich erhielt, die gesamte Beobachtungsdauer 1.104 Patientenjahre, und in der Gruppe, die Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen erhielt, 1.036 Patientenjahre.

In der gepoolten Analyse der vorbehandelten Patienten lagen die Therapieabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei 3,9 % unter ISENTRESS + OBT und bei 4,6 % unter Plazebo + OBT. Die Therapieabbruchraten bei bisher unbehandelten Patienten aufgrund von unerwünschten Ereignissen lagen bei 5,0 % unter ISENTRESS + Emtricitabin + Tenofovir und bei 10,0 % unter Efavirenz + Emtricitabin + Tenofovir.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeiten werden als Häufig ($\geq 1/100$ 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 ISENTRESS (allein oder in Kombination mit anderen ART)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Herpes genitalis, Folliculitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Herpes-Virus-Infektion, Herpes zoster, Influenza, Lymphknotenabszess, Molluscum contagiosum, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Papillom der Haut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Anämie, Eisenmangelanämie, Lymphknotenschmerzen, Lymphadenopathie, Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Immunrekonstitutionssyndrom, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetitminderung
	Gelegentlich	Kachexie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Hyperphagie, gesteigerter Appetit, Polydipsie, Störung der Körperfettverteilung
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	verändertes Träumen, Insomnie, Alpträume, Verhaltensstörung, Depression

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse ISENTRESS (allein oder in Kombination mit anderen ART)
	Gelegentlich	psychische Störungen, Suizidversuch, Angst, Verwirrtheit, Niedergeschlagenheit, schwere Depression, Durchschlafstörungen, Stimmungsveränderungen, Panikattacken, Schlafstörungen, Suizidgedanken, suizidales Verhalten (insbesondere bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen, psychomotorische Hyperaktivität
	Gelegentlich	Amnesie, Karpaltunnelsyndrom, kognitive Störung, Aufmerksamkeitsstörung, Lagerungsschwindel, Dysgeusie, Hypersomnie, Hypästhesie; Lethargie, Gedächtnisstörungen, Migräne, periphere Neuropathie, Parästhesie, Somnolenz, Spannungskopfschmerz, Tremor, schlechter Schlaf
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Beeinträchtigung des Sehvermögens
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Vertigo
	Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen, Sinusbradykardie, ventrikuläre Extrasystolen
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hitzewallungen, Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dysphonie, Nasenbluten, verstopfte Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	aufgetriebenes Abdomen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie
	Gelegentlich	Gastritis, Bauchbeschwerden, Schmerzen im Oberbauch, Druckempfindlichkeit im Oberbauch, Beschwerden im Anorektalbereich, Obstipation, Mundtrockenheit, Beschwerden im Oberbauch, erosive Entzündung des Zwölffingerdarms, Aufstoßen, gastroösophageale Refluxkrankheit, Zahnfleischentzündung, Glossitis, Schluckbeschwerden, akute Pankreatitis, Magengeschwür, rektale Hämorrhagie
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatitis, Verfettung der Leber; Alkohol-Hepatitis, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse ISENTRESS (allein oder in Kombination mit anderen ART)
	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, 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	Schwächegefühl, Müdigkeit, Fieber
	Gelegentlich	Beschwerden im Brustkorb, Schüttelfrost, Gesichtsoedem, Zunahme des Körperfetts, Nervosität, Unwohlsein, submandibuläre Raumforderung, peripheres Ödem, Schmerzen
Untersuchungen	Häufig	Erhöhungen von ALT und AST, atypische Lymphozyten, Hypertriglyzeridämie, Erhöhung der Lipase, Erhöhung der Pankreas Amylase im Blut
	Gelegentlich	Neutropenie (Erniedrigung der absoluten Zellzahl), Erhöhung der alkalischen Phosphatase, Erniedrigung des Serum-Albumins, Erhöhung der Serum-Amylase, Erhöhung des Serum-Bilirubins, Erhöhung des Serum-Cholesterins, Erhöhung des Serum-Kreatinins, Erhöhung des Blutglucosespiegels, Erhöhung des Blutharnstoffstickstoffs, Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase, Erhöhung des Nüchternblutglucosespiegels, Glucose im Urin, erhöhtes HDL, INR (international normalized ratio) erhöht, erhöhtes LDL, Thrombopenie, Blut im Urin, Zunahme des Bauchumfangs, Gewichtszunahme, Leukopenie

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse ISENTRRESS (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 ISENTRESS in Verbindung mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen über Krebserkrankungen berichtet. Die Arten und Häufigkeiten bestimmter Krebserkrankungen entsprachen denjenigen, die in einer hochgradig immundefizienten Population zu erwarten sind. Das Risiko, ein Karzinom zu entwickeln, war in diesen Studien in den Gruppen unter ISENTRESS und in den Gruppen unter Vergleichsmedikation ähnlich.

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

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

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

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

In klinischen Studien wurde Hautausschlag, ungeachtet der Kausalität, bei vorbehandelten Patienten häufiger unter Therapieregimen mit ISENTRESS und Darunavir als unter solchen mit ISENTRESS ohne Darunavir oder solchen mit Darunavir ohne ISENTRESS beobachtet. Hautausschlag, der vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt erachtet wurde, trat in ähnlicher Häufigkeit auf. Expositionsadjustiert 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 koinfizierte Patienten

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

Im Allgemeinen entsprach das Verträglichkeitsprofil von ISENTRESS bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis C-Virus-Koinfektion dem der Patienten ohne Hepatitis-B und/oder Hepatitis C-Virus-Koinfektion, obwohl die Raten von ALT- und AST-Abweichungen in der Untergruppe mit Hepatitis-B und/oder Hepatitis C-Virus-Koinfektion in beiden Behandlungsgruppen etwas höher waren. Bei vorbehandelten Patienten traten nach 96 Wochen Laborwertabweichungen Grad 2 oder höher, die eine Verschlechterung der Ausgangswerte von AST, ALT oder Gesamt-Bilirubin darstellen,

bei 29 %, 34 % bzw. 13 % der mit ISENTRESS behandelten koinfizierten Patienten auf, im Vergleich zu 11 %, 10 % und 9 % aller anderen mit ISENTRESS behandelten Patienten. Bei bisher unbehandelten Patienten traten nach 240 Wochen Laborwertabweichungen (Grad 2 oder höher), die eine Grad-Verschlechterung der Ausgangswerte von AST, ALT oder Gesamt-Bilirubin darstellen, bei 22 %, 44 % bzw. 17 % der mit ISENTRESS behandelten koinfizierten Patienten auf, im Vergleich zu 13 %, 13 % und 5 % aller anderen mit ISENTRESS behandelten Patienten.

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

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche von 2 bis 18 Jahren

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

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

Bei einem Patienten kam es zu psychomotorischer Hyperaktivität (Grad 3), Verhaltensstörung und Schlaflosigkeit als arzneimittelbedingte klinische Ereignisse; ein Patient erlitt einen arzneimittelbedingten 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 allergischen, arzneimittelbedingten Hautausschlag (Grad 3), der zum Therapieabbruch führte.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Zur Behandlung einer Überdosierung mit ISENTRESS ist keine spezifische Information verfügbar.

Im Fall einer Überdosierung ist es ratsam, unterstützende Standardmaßnahmen zu ergreifen, z. B. nicht resorbiertes Material aus dem Magen-Darm-Trakt zu entfernen, klinische Überwachungsmaßnahmen zu ergreifen (einschließlich eines Elektrokardiogramms) und, falls

notwendig, eine unterstützende Standardtherapie einzuleiten. Es sollte in Betracht gezogen werden, dass Raltegravir zur klinischen Anwendung als Kaliumsalz vorliegt. Das Ausmaß der Dialysierbarkeit von Raltegravir ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkungsmechanismus

Raltegravir ist ein Integrase-Strangtransfer-Inhibitor mit Wirkung gegen das Humane Immundefizienzvirus (HIV-1).

Raltegravir hemmt die katalytische Aktivität der Integrase, einem HIV-kodierten Enzym, das zur Virusreplikation erforderlich ist. Die Hemmung der Integrase verhindert die kovalente Insertion oder Integration des HIV-Genoms in das Wirtszellgenom.

Verläuft die Integration des HIV-Genoms nicht erfolgreich, unterbleibt die Steuerung der Produktion neuer infektiöser Viruspartikel, daher verhindert die Hemmung der Integration das Ausbreiten der Virusinfektion.

Antivirale Aktivität *in vitro*

In humanen T-Lymphozytenkulturen, die mit der zelllinienadaptierten HIV-1-Variante H9IIIB infiziert waren, bewirkte Raltegravir in Konzentrationen von 31 ± 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 Mutationen hochresistent gegen Raltegravir.

Die meisten hatten eine charakteristische Veränderung bei Aminosäure 155 (N155 Austausch durch H), Aminosäure 148 (Q148 Austausch durch H, K oder R) oder Aminosäure 143 (Y143 Austausch durch H, C oder R), zusammen mit einer oder mehreren weiteren Mutationen der Integrase (z. B. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Die charakteristischen Mutationen setzen die virale Empfindlichkeit gegenüber Raltegravir herab, und zusätzliche andere Mutationen führten zu einer weiteren Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Raltegravir. Eine niedrige Ausgangsviruslast und die Anwendung anderer aktiver antiretroviraler Arzneimittel gehörten zu den Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung reduzierten.

Mutationen, die zu einer Resistenz gegen Raltegravir führen, bedingen im Allgemeinen auch eine Resistenz gegen den Integrase-Strangtransfer-Inhibitor Elvitegravir. Mutationen bei Aminosäure 143 führen eher zu einer Resistenz gegen Raltegravir als gegen Elvitegravir; Mutationen bei E92Q führen eher zu einer Resistenz gegen Elvitegravir als gegen Raltegravir. Viren mit einer Mutation bei Aminosäure 148 sowie einer oder mehreren weiteren Mutationen, die zur Resistenz gegen Raltegravir führen, können ebenso eine klinisch relevante Resistenz gegen Dolutegravir aufweisen.

Klinische Erfahrung

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

Wirksamkeit

Vorbehandelte erwachsene Patienten

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

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

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

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

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

BENCHMRK 1 und 2 gepoolt	48 Wochen		96 Wochen	
	ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)	ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)
Prozent HIV-RNA < 400 Kopien/ml (95 % KI)				
Alle Patienten [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Ausgangswert [‡]				
HIV-RNA > 100.000 Kopien/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
..... ≤ 100.000 Kopien/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD ₄ -Zellzahl ≤ 50 Zellen/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 und ≤ 200 Zellen/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 Zellen/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Empfindlichkeitsscore (GSS) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 und darüber	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)

Parameter	48 Wochen		96 Wochen	
	ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)	ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)
Prozent HIV-RNA < 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 Hintergrundtherapie (OBT), die nicht mindestens einen potenten aktiven Wirkstoff enthielt.

Umstellung auf Raltegravir

Die SWITCHMRK 1 & 2 (Protokolle 032 & 033) Studien bewerteten HIV-infizierte Patienten unter Suppressionstherapie (Screening auf HIV-RNA <50 Kopien/ml; stabiles Regime >3 Monate) mit Lopinavir 200 mg (+) Ritonavir 50 mg 2 Tabletten zweimal/Tag plus mindestens 2 Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und randomisierten diese 1:1 auf eine Weiterführung mit Lopinavir (+) Ritonavir 2 Tabletten zweimal/Tag (n = 174 bzw. n = 178) oder den Ersatz von Lopinavir (+) Ritonavir durch Raltegravir 400 mg zweimal/Tag (n = 174 bzw. n = 176). Patienten mit einem

virologischen Versagen in der Anamnese wurden nicht ausgeschlossen und die Anzahl früherer antiretroviraler Therapien war nicht beschränkt.

Diese Studien wurden nach der ersten Wirksamkeitsanalyse in Woche 24 abgebrochen, da sie eine Nicht-Unterlegenheit von Raltegravir gegenüber Lopinavir (+) Ritonavir nicht belegen konnten. In beiden Studien war in Woche 24 eine Suppression der HIV-RNA auf weniger als 50 Kopien/ml bei 84,4 % der Raltegravirgruppe gegenüber 90,6 % der Lopinavir (+) Ritonavirgruppe (Abbruch = Versagen) erreicht worden. Siehe Abschnitt 4.4 hinsichtlich der Notwendigkeit, Raltegravir mit zwei anderen Wirkstoffen anzuwenden.

Bisher unbehandelte erwachsene Patienten

STARTMRK (multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie) bewertete die Sicherheit und antiretrovirale Wirksamkeit von ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag gegenüber Efavirenz 600 mg (vor dem Schlafengehen) in Kombination mit Emtricitabin (+) Tenofovir bei bisher unbehandelten HIV-infizierten Patienten mit HIV-RNA > 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 ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag und Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen vergleichbar.

Ergebnisse der 48-Wochen und 240-Wochen-Analysen

Bezogen auf den primären Wirksamkeitsendpunkt lag der Anteil (%) der Patienten, die einen HIV-RNA-Wert von < 50 Kopien/ml in Woche 48 erreichten in der Gruppe der Patienten, die ISENTRESS erhielten, bei 241/280 (86,1 %), und in der Gruppe, die Efavirenz erhielten, bei 230/281 (81,9 %). Der Behandlungsunterschied (ISENTRESS – Efavirenz) betrug 4,2 % zugunsten von ISENTRESS mit einem 95 %-igen Konfidenzintervall (KI) von (-1,9; 10,3) und zeigte, dass ISENTRESS gegenüber Efavirenz nicht unterlegen ist (p-Wert der Nicht-Unterlegenheit $< 0,001$). In Woche 240 betrug der Behandlungsunterschied (ISENTRESS – Efavirenz) 9,5 % mit einem 95 %-igen KI von (1,7; 17,3). Die Ergebnisse nach 48 und 240 Wochen der STARTMRK-Studie für Patienten, die mit der empfohlenen Dosis von ISENTRESS von 400 mg zweimal/Tag behandelt wurden, sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3
Ergebnisse für die Wirksamkeit in Woche 48 und 240

STARTMRK-Studie	48 Wochen		240 Wochen	
	ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag (N = 281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)	ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag (N = 281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)
Prozent HIV-RNA < 50 Kopien/ml (95 % KI)				
Alle Patienten [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Ausgangswert [‡]				
HIV-RNA > 100.000 Kopien/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 Kopien/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD ₄ -Zellzahl ≤ 50 Zellen/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	
	ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag (N = 281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)	ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag (N = 281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)
> 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.
ISENTRESS und Efavirenz wurden mit Entricitabin (+) Tenofovir angewendet.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche von 2 bis 18 Jahren

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

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

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

Parameter	Population unter finaler Dosis	
	N = 96	
Demographie		
Alter (Jahre), median [Bereich]	13 [2 – 18]	
Männlich	49 %	
Ethnische Zugehörigkeit		
Kaukasisch	34 %	
Schwarz	59 %	
Ausgangswerte		
Plasma-HIV-1 RNA (log ₁₀ Kopien/ml), Mittelwert [Bereich]	4,3 [2,7 - 6]	
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.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Wie bei gesunden Probanden nach Anwendung einer oralen Einzeldosis Raltegravir im nüchternen Zustand festgestellt wurde, wird Raltegravir mit einer t_{\max} von ca. 3 Stunden rasch resorbiert. AUC und C_{\max} von Raltegravir steigen im Bereich zwischen 100 mg und 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.

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

Die Einnahme von mehreren Dosen Raltegravir nach einer mäßig fettreichen Mahlzeit beeinflusste die AUC von Raltegravir mit einem klinisch nicht bedeutsamen Anstieg um 13 % im Vergleich zur 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. Zweifache 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_{12Std} in BENCHMRK 1 und 2 war der Variationskoeffizient (CV) der interindividuellen Variabilität = 212 % und der CV der intraindividuellen Variabilität = 122 %. Ursachen der Variabilität können Unterschiede in der Kombination mit Mahlzeiten und den Begleitmedikationen sein.

Verteilung

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

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

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

Biotransformation und Elimination

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

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

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

UGT1A1-Polymorphismus

Beim Vergleich von 30 Probanden des *28/*28-Genotyps mit 27 Probanden des Wildtyp-Genotyps betrug das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (90 %-Konfidenzintervall) der AUC 1,41 (0,96; 2,09) und das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der C_{12Std} 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 6 zeigt die pharmakokinetischen Parameter nach Körpergewicht für die 400-mg-Tablette, für die Kautablette und für das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen .

Tabelle 6
Pharmakokinetische Parameter von Raltegravir in IMPAACT P1066 nach Gabe der Dosierungen gemäß Abschnitt 4.2

Körpergewicht	Darreichungsform	Dosis	N*	Geometrisches Mittel (%CV [†]) AUC _{0-12Std} (µM•Std)	Geometrisches Mittel (%CV [†]) C _{12Std} (nM)
≥25 kg	Filtablette	400 mg zweimal täglich	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥25 kg	Kautablette	Gewichtsabhängige Dosierung, siehe Dosierungsangaben für die Kautabletten	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
11 bis unter 25 kg	Kautablette	Gewichtsabhängige Dosierung, siehe Dosierungsangaben für die Kautabletten	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
3 bis unter 20 kg	Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Gewichtsabhängige Dosierung, siehe Dosierungsangaben für das Granulat	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)
* Anzahl von Patienten mit umfangreichen pharmakokinetischen (PK) Daten unter Einnahme der empfohlenen Dosis.					
† Geometrischer Variationskoeffizient.					

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

Ältere Patienten

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

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und BMI

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die nicht-klinischen Studien mit Raltegravir, einschließlich konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität, zur

Entwicklungstoxizität und zu juveniler Toxizität wurden mit Mäusen, Ratten, Hunden und Kaninchen durchgeführt. Die Wirkungen bei Expositionsspiegeln, die weit über den klinischen Expositionsspiegeln lagen, lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Mutagenität

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

Karzinogenität

Karzinogenitätsstudien mit Raltegravir bei Mäusen zeigten kein kanzerogenes Potenzial. Unter den Höchstdosen von 400 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren und 250 mg/kg/Tag bei männlichen Tieren war die systemische Exposition ähnlich der klinischen Dosis von 2-mal 400 mg/Tag. Bei Ratten wurden Tumore (Plattenepithelkarzinome) der Nase/des Nasopharynx bei 300 mg/kg/Tag und 600 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren sowie bei 300 mg/kg/Tag bei männlichen Tieren festgestellt. Diese Neoplasien könnten durch lokale Ablagerung und/oder Eindringen des Arzneimittels in die Mukosa von Nase bzw. Nasopharynx während der oralen Verabreichung mittels Sonde und nachfolgender chronischer Reizung und Entzündung entstanden sein und sind wahrscheinlich von geringer Bedeutung für die beabsichtigte klinische Anwendung.

Bei der NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)-Dosis war die systemische Exposition ähnlich der klinischen Dosis von 2-mal 400 mg/Tag. Die Standard-Genotoxizitätsstudien zur Bewertung der Mutagenität und Klastogenität waren negativ.

Entwicklungstoxizität

In Studien zur Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen war Raltegravir nicht teratogen. Eine leicht erhöhte Inzidenz überzähliger Rippen wurde bei Rattenjungen, deren Mütter Raltegravir in Dosen erhalten hatten, die ca. dem 4,4-fachen der humanen Exposition bei 400 mg zweimal täglich (bezogen auf die AUC_{0-24Std}) 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 (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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus HDPE mit einem kindersicheren Verschluss aus Polypropylen.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(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 100 mg Kautabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Kautablette enthält ca. 0,93 mg Fructose, ca. 0,10 mg Phenylalanin (als Aspartambestandteil) und ca. 2,8 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette

Hellorange, ovale Kautablette mit einer beidseitigen Bruchrille sowie mit dem MSD-Logo 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) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern, Kleinkindern und Säuglingen ab 4 Wochen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Die Höchstdosis der Kautablette beträgt 300 mg zweimal täglich.

Da die Darreichungsformen nicht bioäquivalent sind, sollten weder die Kautabletten noch das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen durch die 400-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 pädiatrische 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 pädiatrische Patienten mit einem Gewicht unter 25 kg**

Körpergewicht (kg)	Volumen (Dosis) der Suspension, die gegeben werden soll	Anzahl Kautabletten
3 bis unter 4	1 ml (20 mg) zweimal täglich	
4 bis unter 6	1,5 ml (30 mg) zweimal täglich	
6 bis unter 8	2 ml (40 mg) zweimal täglich	
8 bis unter 11	3 ml (60 mg) zweimal täglich	
11 bis unter 14 [†]	4 ml (80 mg) zweimal täglich	3 x 25 mg zweimal täglich
14 bis unter 20 [†]	5 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 beruht auf einer Dosis von ca. 6 mg/kg zweimal täglich (siehe Abschnitt 5.2).
[†] Bei einem Gewicht zwischen 11 und 20 kg können beide Darreichungsformen verwendet werden.
[‡] Die 100-mg-Kautablette kann in zwei gleiche Dosen zu je 50 mg geteilt werden. Jedoch sollte ein Teilen der Tabletten möglichst vermieden werden.

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

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 Kleinkinder und Säuglinge ab 4 Wochen mit einem Gewicht ab 3 kg bis unter 20 kg steht ein Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zur Verfügung. Bitte beachten Sie die weiteren Dosierungsangaben der jeweiligen Fachinformationen für die 400-mg-Filmtabletten und das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

ISENTRESS 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

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

Es wurde eine beträchtliche inter- und intraindividuelle Variabilität in der Pharmakokinetik von Raltegravir beobachtet (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Raltegravir besitzt eine relativ niedrige genetische Barriere gegen Resistenz. Deshalb sollte Raltegravir, wann immer dies möglich ist, mit zwei anderen aktiven ARTs angewendet werden, um die Wahrscheinlichkeit eines virologischen Versagens und die Resistenzentwicklung zu minimieren (siehe Abschnitt 5.1).

Die klinischen Studiendaten über die Anwendung von Raltegravir bei bisher unbehandelten Patienten sind begrenzt auf die Anwendung in Kombination mit zwei Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) (Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat).

Depression

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Verträglichkeit und Wirksamkeit von Raltegravir sind bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen nicht erwiesen. ISENTRESS sollte daher bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit einer vorbestehenden Funktionsstörung der Leber einschließlich chronischer Hepatitis zeigen während einer antiretroviralen Kombinationstherapie häufiger Veränderungen der Leberfunktion und sollten mit den üblichen Maßnahmen überwacht werden. Falls bei diesen Patienten eine Verschlechterung der Lebererkrankung auftritt, sollte eine Unterbrechung bzw. eine Einstellung der Therapie erwogen werden.

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und potenziell tödliche hepatische Nebenwirkungen.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von 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) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Antazida

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

Rifampicin

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

Myopathie und Rhabdomyolyse

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

Schwerwiegende Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

Hautausschlag

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

Fructose

ISENTRESS Kautabletten enthalten Fructose und Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

Wirkung von Raltegravir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

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

Wirkung anderer Mittel auf die Pharmakokinetik von Raltegravir

Da Raltegravir hauptsächlich über UGT1A1 verstoffwechselt wird, sollte eine Kombination von ISENTRESS mit starken Induktoren der UGT1A1 (z. B. Rifampicin) mit Vorsicht durchgeführt werden. Rifampicin erniedrigt die Plasmaspiegel von Raltegravir; der Einfluss auf die Wirksamkeit von Raltegravir ist nicht bekannt. Wenn eine Kombination mit Rifampicin jedoch unvermeidlich ist,

kann bei Erwachsenen eine Verdoppelung der Dosis von ISENTRESS in Erwägung gezogen werden. Es liegen keine Daten zu einer Kombination von ISENTRESS und Rifampicin bei Patienten unter 18 Jahren vor (siehe Abschnitt 4.4). Der Einfluss anderer starker Induktoren von arzneimittelmetabolisierenden Enzymen, wie z. B. Phenytoin und Phenobarbital, auf UGT1A1 ist nicht bekannt. Weniger starke Induktoren (z. B. Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Rifabutin, Glukokortikoide, Johanniskraut, Pioglitazon) können mit der empfohlenen Dosis ISENTRESS kombiniert werden.

Eine Kombination von ISENTRESS mit Arzneimitteln, die als starke Inhibitoren der UGT1A1 bekannt sind (z. B. Atazanavir), kann den Plasmaspiegel von Raltegravir erhöhen. Weniger starke Inhibitoren der UGT1A1 (z. B. Indinavir, Saquinavir) können ebenso den Plasmaspiegel von Raltegravir erhöhen, aber im Vergleich zu Atazanavir in geringerem Ausmaß. Darüber hinaus kann Tenofovir den Plasmaspiegel von Raltegravir erhöhen. Der Mechanismus dieser Wirkung ist jedoch nicht bekannt (siehe Tabelle 3). In den klinischen Studien wendete ein großer Teil der Patienten in der optimierten Hintergrundtherapie Atazanavir und/oder Tenofovir an, beides Substanzen, die einen Anstieg des Plasmaspiegels von Raltegravir bewirken. Das beobachtete Verträglichkeitsprofil bei Patienten unter Atazanavir und/oder Tenofovir war im Allgemeinen dem der Patienten ähnlich, die diese Substanzen nicht verwendeten. Daher ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Kombination von ISENTRESS mit Antazida, die zweiwertige Metallkationen enthalten, kann die Resorption von Raltegravir durch Chelatbildung vermindern und so zu reduzierten Plasmaspiegeln von Raltegravir führen. Die Einnahme aluminium- und magnesiumhaltiger Antazida innerhalb von 6 Stunden vor oder nach Einnahme von ISENTRESS reduzierte die Plasmaspiegel von Raltegravir signifikant. Daher wird die Kombination aluminium- und/oder magnesiumhaltiger Antazida mit ISENTRESS nicht empfohlen. Die Kombination von ISENTRESS mit einem kalziumcarbonathaltigen Antazidum verminderte die Plasmaspiegel von Raltegravir; diese Interaktion wird jedoch nicht als klinisch relevant erachtet. Daher ist bei einer Kombination von ISENTRESS mit kalziumcarbonathaltigen Antazida keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Kombination von ISENTRESS mit anderen Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen (z. B. Omeprazol und Famotidin) kann die Resorptionsrate von Raltegravir erhöhen und zu erhöhten Plasmaspiegeln von Raltegravir führen (siehe Tabelle 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 bezügl. 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 ISENTRESS erforderlich.
Tipranavir/Ritonavir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 24% Raltegravir C _{12 Std} ↓ 55% Raltegravir C _{max} ↓ 18% (UGT1A1-Induktion)	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezügl. der gleichzeitigen Anwendung
<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 ISENTRESS erforderlich.
Etravirin (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 10 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 34 % Raltegravir C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1 Induktion) Etravirin AUC ↑ 10 % Etravirin C _{12std} ↑ 17 % Etravirin C _{max} ↑ 4 %	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder Etravirin erforderlich.
<i>Nukleosidale/-tidale-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Tenofovir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 49% Raltegravir C _{12Std} ↑ 3% Raltegravir C _{max} ↑ 64% (Interaktionsmechanismus nicht bekannt) Tenofovir AUC ↓ 10% Tenofovir C _{24Std} ↓ 13% Tenofovir C _{max} ↓ 23%	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder 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 ISENTRESS 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 ISENTRESS oder Boceprevir erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezügl. der gleichzeitigen Anwendung
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 ISENTRESS. Wenn eine Kombination mit Rifampicin unvermeidlich ist, kann eine Verdoppelung der Dosis von ISENTRESS in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
SEDATIVA		
Midazolam (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Midazolam AUC ↓ 8% Midazolam C _{max} ↑ 3%	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder Midazolam erforderlich. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Raltegravir kein Induktor oder Inhibitor von CYP3A4 ist; daher wird nicht angenommen, dass Raltegravir die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die CYP3A4-Substrate sind, beeinflusst.
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 ISENTRESS mit aluminium- und/oder magnesiumhaltigen Antazida wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezügl. 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 ISENTRESS erforderlich.
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 ISENTRESS erforderlich.
Famotidin (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 44 % Raltegravir C _{12 Std} ↑ 6 % Raltegravir C _{max} ↑ 60 % (erhöhte Löslichkeit)	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS erforderlich.
HORMONELLE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol Norelgestromin (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Ethinylestradiol AUC ↓ 2 % Ethinylestradiol C _{max} ↑ 6 % Norelgestromin AUC ↑ 14 % Norelgestromin C _{max} ↑ 29 %	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder hormonelle Kontrazeptiva (auf Östrogen- und/oder Progesteron-Basis) erforderlich.
OPIOID-ANALGETIKA		
Methadon (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Methadon AUC ↔ Methadon C _{max} ↔	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder Methadon erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie (Antiretroviral Pregnancy Registry)

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Raltegravir beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Raltegravir geht jedoch in die Milch säugender Ratten über. Bei einer maternalen Dosis von 600 mg/kg/Tag bei Ratten war die mittlere Wirkstoffkonzentration in der Milch ungefähr 3-mal höher als im maternalen Plasma. Während der Einnahme von ISENTRESS wird Stillen nicht empfohlen. Im Allgemeinen wird empfohlen, dass HIV-infizierte Mütter ihre Säuglinge nicht stillen, um die Übertragung von HIV zu verhindern.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von ISENTRESS basiert auf gepoolten Sicherheitsdaten von zwei klinischen Phase-III-Studien mit vorbehandelten erwachsenen Patienten und einer klinischen Phase-III-Studie mit bisher unbehandelten erwachsenen Patienten. Kopfschmerzen und Übelkeit waren die am häufigsten unter der Therapie berichteten Nebenwirkungen (Häufigkeit von mindestens 5 %).

Immunrekonstitutionssyndrom war die am häufigsten berichtete schwerwiegende Nebenwirkung.

Bei vorbehandelten Patienten wurde in den beiden randomisierten klinischen Studien bei 462 Patienten die empfohlene Dosierung von 400 mg zweimal täglich in Kombination mit einer optimierten Hintergrundtherapie (optimized background therapy, OBT) angewendet im Vergleich zu 237 Patienten, die Plazebo in Kombination mit OBT erhielten.

Während der doppelblinden Behandlung betrug die gesamte Beobachtungsdauer 708 Patientenjahre in der Gruppe mit ISENTRESS 400 mg zweimal täglich und 244 Patientenjahre in der Plazebogruppe.

Bei bisher unbehandelten Patienten wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten klinischen Studie die empfohlene Dosis von ISENTRESS 400 mg zweimal täglich zusammen mit einer fixen Kombination von Emtricitabin 200 mg (+) Tenofovir 245 mg bei 281 Patienten angewendet. Diese Gruppe wurde verglichen mit 282 Patienten, die Efavirenz (EFV) 600 mg (vor dem Schlafengehen) in Kombination mit Emtricitabin (+) Tenofovir einnahmen. Während der doppelblinden Behandlung betrug in der Gruppe, die ISENTRESS 400 mg zweimal täglich erhielt, die gesamte Beobachtungsdauer 1.104 Patientenjahre, und in der Gruppe, die Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen erhielt, 1.036 Patientenjahre.

In der gepoolten Analyse der vorbehandelten Patienten lagen die Therapieabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei 3,9 % unter ISENTRESS + OBT und bei 4,6 % unter Plazebo + OBT. Die Therapieabbruchraten bei bisher unbehandelten Patienten aufgrund von unerwünschten Ereignissen lagen bei 5,0 % unter ISENTRESS + Emtricitabin + Tenofovir und bei 10,0 % unter Efavirenz + Emtricitabin + Tenofovir.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeiten werden als Häufig ($\geq 1/100$ 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 ISENTRESS (allein oder in Kombination mit anderen ART)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Herpes genitalis, Folliculitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Herpes-Virus-Infektion, Herpes zoster, Influenza, Lymphknotenabszess, Molluscum contagiosum, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Papillom der Haut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Anämie, Eisenmangelanämie, Lymphknotenschmerzen, Lymphadenopathie, Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Immunrekonstitutionssyndrom, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetitminderung
	Gelegentlich	Kachexie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Hyperphagie, gesteigerter Appetit, Polydipsie, Störung der Körperfettverteilung
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	verändertes Träumen, Insomnie, Alpträume, Verhaltensstörung, Depression
	Gelegentlich	psychische Störungen, Suizidversuch, Angst, Verwirrtheit, Niedergeschlagenheit, schwere Depression, Durchschlafstörungen, Stimmungsveränderungen, Panikattacken, Schlafstörungen, Suizidgedanken, suizidales Verhalten (insbesondere bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen, psychomotorische Hyperaktivität
	Gelegentlich	Amnesie, Karpaltunnelsyndrom, kognitive Störung, Aufmerksamkeitsstörung, Lagerungsschwindel, Dysgeusie, Hypersomnie, Hypästhesie; Lethargie, Gedächtnisstörungen, Migräne, periphere Neuropathie, Parästhesie, Somnolenz, Spannungskopfschmerz, Tremor, schlechter Schlaf
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Beeinträchtigung des Sehvermögens
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Vertigo
	Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen, Sinusbradykardie, ventrikuläre Extrasystolen
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hitzewallungen, Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dysphonie, Nasenbluten, verstopfte Nase

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse ISENTRESS (allein oder in Kombination mit anderen ART)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig Gelegentlich	aufgetriebenes Abdomen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie Gastritis, Bauchbeschwerden, Schmerzen im Oberbauch, Druckempfindlichkeit im Oberbauch, Beschwerden im Anorektalbereich, Obstipation, Mundtrockenheit, Beschwerden im Oberbauch, erosive Entzündung des Zwölffingerdarms, Aufstoßen, gastroösophageale Refluxkrankheit, Zahnfleischentzündung, Glossitis, Schluckbeschwerden, akute Pankreatitis, Magengeschwür, rektale Hämorrhagie
Leber-und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatitis, Verfettung der Leber; Alkohol- Hepatitis, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig 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

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse ISENRESS (allein oder in Kombination mit anderen ART)
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 ISENTRESS in Verbindung mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen über Krebserkrankungen berichtet. Die Arten und Häufigkeiten bestimmter Krebserkrankungen entsprachen denjenigen, die in einer hochgradig immundefizienten Population zu erwarten sind. Das Risiko, ein Karzinom zu entwickeln, war in diesen Studien in den Gruppen unter ISENTRESS und in den Gruppen unter Vergleichsmedikation ähnlich.

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

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

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

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

In klinischen Studien wurde Hautausschlag, ungeachtet der Kausalität, bei vorbehandelten Patienten häufiger unter Therapieregimen mit ISENTRESS und Darunavir als unter solchen mit ISENTRESS ohne Darunavir oder solchen mit Darunavir ohne ISENTRESS beobachtet. Hautausschlag, der vom

Prüfart 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 koinfizierte Patienten

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche von 2 bis 18 Jahren

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

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

Bei einem Patienten kam es zu psychomotorischer Hyperaktivität (Grad 3), Verhaltensstörung und Schlaflosigkeit als arzneimittelbedingte klinische Ereignisse; ein Patient erlitt einen arzneimittelbedingten 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 allergischen, arzneimittelbedingten Hautausschlag (Grad 3), der zum Therapieabbruch führte.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Zur Behandlung einer Überdosierung mit ISENTRESS ist keine spezifische Information verfügbar.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkungsmechanismus

Raltegravir ist ein Integrase-Strangtransfer-Inhibitor mit Wirkung gegen das Humane Immundefizienzvirus (HIV-1).

Raltegravir hemmt die katalytische Aktivität der Integrase, einem HIV-kodierten Enzym, das zur Virusreplikation erforderlich ist. Die Hemmung der Integrase verhindert die kovalente Insertion oder Integration des HIV-Genoms in das Wirtszellgenom.

Verläuft die Integration des HIV-Genoms nicht erfolgreich, unterbleibt die Steuerung der Produktion neuer infektiöser Viruspartikel, daher verhindert die Hemmung der Integration das Ausbreiten der Virusinfektion.

Antivirale Aktivität *in vitro*

In humanen T-Lymphozytenkulturen, die mit der zelllinienadaptierten HIV-1-Variante H9IIIB infiziert waren, bewirkte Raltegravir in Konzentrationen von 31 ± 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 Mutationen hochresistent gegen Raltegravir.

Die meisten hatten eine charakteristische Veränderung bei Aminosäure 155 (N155 Austausch durch H), Aminosäure 148 (Q148 Austausch durch H, K oder R) oder Aminosäure 143 (Y143 Austausch durch H, C oder R), zusammen mit einer oder mehreren weiteren Mutationen der Integrase (z. B. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Die charakteristischen Mutationen setzen die virale Empfindlichkeit gegenüber Raltegravir herab, und zusätzliche andere Mutationen führten zu einer weiteren Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Raltegravir. Eine niedrige Ausgangsviruslast und die Anwendung anderer aktiver antiretroviraler Arzneimittel gehörten zu den Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung reduzierten.

Mutationen, die zu einer Resistenz gegen Raltegravir führen, bedingen im Allgemeinen auch eine Resistenz gegen den Integrase-Strangtransfer-Inhibitor Elvitegravir. Mutationen bei Aminosäure 143 führen eher zu einer Resistenz gegen Raltegravir als gegen Elvitegravir; Mutationen bei E92Q führen eher zu einer Resistenz gegen Elvitegravir als gegen Raltegravir. Viren mit einer Mutation bei Aminosäure 148 sowie einer oder mehreren weiteren Mutationen, die zur Resistenz gegen Raltegravir führen, können ebenso eine klinisch relevante Resistenz gegen Dolutegravir aufweisen.

Klinische Erfahrung

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

Wirksamkeit

Vorbehandelte erwachsene Patienten

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

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

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

Die dauerhaften Ergebnisse (48-Wochen und 96-Wochen) aus den gepoolten Daten der Studien BENCHMRK 1 und BENCHMRK 2 für Patienten mit der empfohlenen Dosis von ISENTRESS von 400 mg zweimal/Tag sind in Tabelle 4 dargestellt.

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

BENCHMRK 1 und 2 gepoolt	48 Wochen		96 Wochen	
	ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)	ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)
Prozent HIV-RNA < 400 Kopien/ml (95 % KI)				
Alle Patienten [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)

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

[†] 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 Hintergrundtherapie (OBT), die nicht mindestens einen potenten aktiven Wirkstoff enthielt.

Umstellung auf Raltegravir

Die SWITCHMRK 1 & 2 (Protokolle 032 & 033) Studien bewerteten HIV-infizierte Patienten unter Suppressionstherapie (Screening auf HIV-RNA <50 Kopien/ml; stabiles Regime >3 Monate) mit Lopinavir 200 mg (+) Ritonavir 50 mg 2 Tabletten zweimal/Tag plus mindestens 2 Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und randomisierten diese 1:1 auf eine Weiterführung mit Lopinavir (+) Ritonavir 2 Tabletten zweimal/Tag (n = 174 bzw. n = 178) oder den Ersatz von Lopinavir (+) Ritonavir durch Raltegravir 400 mg zweimal/Tag (n = 174 bzw. n = 176). Patienten mit einem virologischen Versagen in der Anamnese wurden nicht ausgeschlossen und die Anzahl früherer antiretroviraler Therapien war nicht beschränkt.

Diese Studien wurden nach der ersten Wirksamkeitsanalyse in Woche 24 abgebrochen, da sie eine Nicht-Unterlegenheit von Raltegravir gegenüber Lopinavir (+) Ritonavir nicht belegen konnten. In beiden Studien war in Woche 24 eine Suppression der HIV-RNA auf weniger als 50 Kopien/ml bei 84,4 % der Raltegravirgruppe gegenüber 90,6 % der Lopinavir (+) Ritonavirgruppe (Abbruch = Versagen) erreicht worden. Siehe Abschnitt 4.4 hinsichtlich der Notwendigkeit, Raltegravir mit zwei anderen Wirkstoffen anzuwenden.

Bisher unbehandelte erwachsene Patienten

STARTMRK (multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie) bewertete die Sicherheit und antiretrovirale Wirksamkeit von ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag gegenüber Efavirenz 600 mg (vor dem Schlafengehen) in Kombination mit Emtricitabin (+) Tenofovir bei bisher unbehandelten HIV-infizierten Patienten mit HIV-RNA > 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 ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag und Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen vergleichbar.

Ergebnisse der 48-Wochen und 240-Wochen-Analysen

Bezogen auf den primären Wirksamkeitsendpunkt lag der Anteil (%) der Patienten, die einen HIV-RNA-Wert von <50 Kopien/ml in Woche 48 erreichten in der Gruppe der Patienten, die ISENTRESS erhielten, bei 241/280 (86,1 %), und in der Gruppe, die Efavirenz erhielten, bei 230/281 (81,9 %). Der Behandlungsunterschied (ISENTRESS – Efavirenz) betrug 4,2 % zugunsten von ISENTRESS mit einem 95 %-igen Konfidenzintervall (KI) von (-1,9; 10,3) und zeigte, dass ISENTRESS gegenüber Efavirenz nicht unterlegen ist (p-Wert der Nicht-Unterlegenheit <0,001). In Woche 240 betrug der Behandlungsunterschied (ISENTRESS – Efavirenz) 9,5 % mit einem 95 %-igen KI von (1,7; 17,3). Die Ergebnisse nach 48 und 240 Wochen der STARTMRK-Studie für Patienten, die mit der empfohlenen Dosis von ISENTRESS von 400 mg zweimal/Tag behandelt wurden, sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5
Ergebnisse für die Wirksamkeit in Woche 48 und 240

STARTMRK-Studie	48 Wochen		240 Wochen	
	ISENRESS 400 mg zweimal/Tag (N = 281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)	ISENRESS 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.

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

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche von 2 bis 18 Jahren

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

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

Tabelle 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 $\geq 1 \log_{10}$ 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-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 OBV 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 $\geq 1 \log_{10}$ 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.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Wie bei gesunden Probanden nach Anwendung einer oralen Einzeldosis Raltegravir im nüchternen Zustand festgestellt wurde, wird Raltegravir mit einer t_{max} von ca. 3 Stunden rasch resorbiert. AUC und C_{max} von Raltegravir steigen im Bereich zwischen 100 mg und 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.

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

Die Einnahme von mehreren Dosen Raltegravir nach einer mäßig fettreichen Mahlzeit beeinflusste die AUC von Raltegravir mit einem klinisch nicht bedeutsamen Anstieg um 13 % im Vergleich zur 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. Zweifache 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 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_{12Std} 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 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.

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

Ältere Patienten

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

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und BMI

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die renale Clearance des unveränderten Arzneimittels hat im Eliminationsstoffwechsel geringe Bedeutung. Bei Erwachsenen waren keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede

zwischen Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und gesunden Probanden feststellbar (siehe Abschnitt 4.2). Da der Grad der Dialysierbarkeit von Raltegravir nicht bekannt ist, sollte eine Einnahme unmittelbar vor einer Dialysesitzung vermieden werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Mutagenität

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

Karzinogenität

Karzinogenitätsstudien mit Raltegravir bei Mäusen zeigten kein kanzerogenes Potenzial. Unter den Höchstdosen von 400 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren und 250 mg/kg/Tag bei männlichen Tieren war die systemische Exposition ähnlich der klinischen Dosis von 2-mal 400 mg/Tag. Bei Ratten wurden Tumore (Plattenepithelkarzinome) der Nase/des Nasopharynx bei 300 mg/kg/Tag und 600 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren sowie bei 300 mg/kg/Tag bei männlichen Tieren festgestellt. Diese Neoplasien könnten durch lokale Ablagerung und/oder Eindringen des Arzneimittels in die Mukosa von Nase bzw. Nasopharynx während der oralen Verabreichung mittels Sonde und nachfolgender chronischer Reizung und Entzündung entstanden sein und sind wahrscheinlich von geringer Bedeutung für die beabsichtigte klinische Anwendung.

Bei der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)-Dosis war die systemische Exposition ähnlich der klinischen Dosis von 2-mal 400 mg/Tag. Die Standard-Genotoxizitätsstudien zur Bewertung der Mutagenität und Klastogenität waren negativ.

Entwicklungstoxizität

In Studien zur Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen war Raltegravir nicht teratogen. Eine leicht erhöhte Inzidenz überzähliger Rippen wurde bei Rattenjungen, deren Mütter Raltegravir in Dosen erhalten hatten, die ca. dem 4,4-fachen der humanen Exposition bei 400 mg zweimal täglich (bezogen auf die $AUC_{0-24Std}$) 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 (siehe Abschnitt 4.6). Bei Kaninchen wurden keine vergleichbaren Ergebnisse beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Hyprolose
- Sucralose
- Saccharin-Natrium
- Natriumcitrat (Ph.Eur.)
- Mannitol (Ph.Eur.)

- Ammoniumglycyrrhizat (Ph.Eur.)
- Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420)
- Fructose (Ph.Eur.)
- Bananen-Aroma
- Orangen-Aroma
- Aroma zur Maskierung
- Aspartam (E 951)
- 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
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Flasche mit 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 Silicagel als Trockenmittel: 60 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/436/004

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 25 mg Kautabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Kautablette enthält ca. 0,46 mg Fructose, ca. 0,05 mg Phenylalanin (als Aspartambestandteil) und ca. 1,4 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Die Höchstdosis der Kautablette beträgt 300 mg zweimal täglich.

Da die Darreichungsformen nicht bioäquivalent sind, sollten weder die Kautabletten noch das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen durch die 400-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 pädiatrische 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 pädiatrische Patienten mit einem Gewicht unter 25 kg**

Körpergewicht (kg)	Volumen (Dosis) der Suspension, die gegeben werden soll	Anzahl Kautabletten
3 bis unter 4	1 ml (20 mg) zweimal täglich	
4 bis unter 6	1,5 ml (30 mg) zweimal täglich	
6 bis unter 8	2 ml (40 mg) zweimal täglich	
8 bis unter 11	3 ml (60 mg) zweimal täglich	
11 bis unter 14 [†]	4 ml (80 mg) zweimal täglich	3 x 25 mg zweimal täglich
14 bis unter 20 [†]	5 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 beruht auf einer Dosis von ca. 6 mg/kg zweimal täglich (siehe Abschnitt 5.2).
[†] Bei einem Gewicht zwischen 11 und 20 kg können beide Darreichungsformen verwendet werden.
[‡] Die 100-mg-Kautablette kann in zwei gleiche Dosen zu je 50 mg geteilt werden. Jedoch sollte ein Teilen der Tabletten möglichst vermieden werden.

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

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 Kleinkinder und Säuglinge ab 4 Wochen mit einem Gewicht ab 3 kg bis unter 20 kg steht ein Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zur Verfügung. Bitte beachten Sie die weiteren Dosierungsangaben der jeweiligen Fachinformationen für die 400-mg-Filmtabletten und das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

ISENTRESS 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

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

Es wurde eine beträchtliche inter- und intraindividuelle Variabilität in der Pharmakokinetik von Raltegravir beobachtet (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Raltegravir besitzt eine relativ niedrige genetische Barriere gegen Resistenz. Deshalb sollte Raltegravir, wann immer dies möglich ist, mit zwei anderen aktiven ARTs angewendet werden, um die Wahrscheinlichkeit eines virologischen Versagens und die Resistenzentwicklung zu minimieren (siehe Abschnitt 5.1).

Die klinischen Studiendaten über die Anwendung von Raltegravir bei bisher unbehandelten Patienten sind begrenzt auf die Anwendung in Kombination mit zwei Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) (Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat).

Depression

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Verträglichkeit und Wirksamkeit von Raltegravir sind bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen nicht erwiesen. ISENTRESS sollte daher bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit einer vorbestehenden Funktionsstörung der Leber einschließlich chronischer Hepatitis zeigen während einer antiretroviralen Kombinationstherapie häufiger Veränderungen der Leberfunktion und sollten mit den üblichen Maßnahmen überwacht werden. Falls bei diesen Patienten eine Verschlechterung der Lebererkrankung auftritt, sollte eine Unterbrechung bzw. eine Einstellung der Therapie erwogen werden.

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und potenziell tödliche hepatische Nebenwirkungen.

Osteonekrose

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-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) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Antazida

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

Rifampicin

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

Myopathie und Rhabdomyolyse

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

Schwerwiegende Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

Hautausschlag

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

Fructose

ISENTRESS Kautabletten enthalten Fructose und Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

Wirkung von Raltegravir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

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

Wirkung anderer Mittel auf die Pharmakokinetik von Raltegravir

Da Raltegravir hauptsächlich über UGT1A1 verstoffwechselt wird, sollte eine Kombination von ISENTRESS mit starken Induktoren der UGT1A1 (z. B. Rifampicin) mit Vorsicht durchgeführt werden. Rifampicin erniedrigt die Plasmaspiegel von Raltegravir; der Einfluss auf die Wirksamkeit von Raltegravir ist nicht bekannt. Wenn eine Kombination mit Rifampicin jedoch unvermeidlich ist,

kann bei Erwachsenen eine Verdoppelung der Dosis von ISENTRESS in Erwägung gezogen werden. Es liegen keine Daten zu einer Kombination von ISENTRESS und Rifampicin bei Patienten unter 18 Jahren vor (siehe Abschnitt 4.4). Der Einfluss anderer starker Induktoren von arzneimittelmetabolisierenden Enzymen, wie z. B. Phenytoin und Phenobarbital, auf UGT1A1 ist nicht bekannt. Weniger starke Induktoren (z. B. Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Rifabutin, Glukokortikoide, Johanniskraut, Pioglitazon) können mit der empfohlenen Dosis ISENTRESS kombiniert werden.

Eine Kombination von ISENTRESS mit Arzneimitteln, die als starke Inhibitoren der UGT1A1 bekannt sind (z. B. Atazanavir), kann den Plasmaspiegel von Raltegravir erhöhen. Weniger starke Inhibitoren der UGT1A1 (z. B. Indinavir, Saquinavir) können ebenso den Plasmaspiegel von Raltegravir erhöhen, aber im Vergleich zu Atazanavir in geringerem Ausmaß. Darüber hinaus kann Tenofovir den Plasmaspiegel von Raltegravir erhöhen. Der Mechanismus dieser Wirkung ist jedoch nicht bekannt (siehe Tabelle 3). In den klinischen Studien wendete ein großer Teil der Patienten in der optimierten Hintergrundtherapie Atazanavir und/oder Tenofovir an, beides Substanzen, die einen Anstieg des Plasmaspiegels von Raltegravir bewirken. Das beobachtete Verträglichkeitsprofil bei Patienten unter Atazanavir und/oder Tenofovir war im Allgemeinen dem der Patienten ähnlich, die diese Substanzen nicht verwendeten. Daher ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Kombination von ISENTRESS mit Antazida, die zweiwertige Metallkationen enthalten, kann die Resorption von Raltegravir durch Chelatbildung vermindern und so zu reduzierten Plasmaspiegeln von Raltegravir führen. Die Einnahme aluminium- und magnesiumhaltiger Antazida innerhalb von 6 Stunden vor oder nach Einnahme von ISENTRESS reduzierte die Plasmaspiegel von Raltegravir signifikant. Daher wird die Kombination aluminium- und/oder magnesiumhaltiger Antazida mit ISENTRESS nicht empfohlen. Die Kombination von ISENTRESS mit einem kalziumcarbonathaltigen Antazidum verminderte die Plasmaspiegel von Raltegravir; diese Interaktion wird jedoch nicht als klinisch relevant erachtet. Daher ist bei einer Kombination von ISENTRESS mit kalziumcarbonathaltigen Antazida keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Kombination von ISENTRESS mit anderen Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen (z. B. Omeprazol und Famotidin) kann die Resorptionsrate von Raltegravir erhöhen und zu erhöhten Plasmaspiegeln von Raltegravir führen (siehe Tabelle 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 bezügl. 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 ISENTRESS erforderlich.
Tipranavir/Ritonavir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 24% Raltegravir C _{12 Std} ↓ 55% Raltegravir C _{max} ↓ 18% (UGT1A1-Induktion)	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezügl. der gleichzeitigen Anwendung
<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 ISENTRESS erforderlich.
Etravirin (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 10 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 34 % Raltegravir C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1 Induktion) Etravirin AUC ↑ 10 % Etravirin C _{12std} ↑ 17 % Etravirin C _{max} ↑ 4 %	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder Etravirin erforderlich.
<i>Nukleosidale/-tidale-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Tenofovir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 49% Raltegravir C _{12Std} ↑ 3% Raltegravir C _{max} ↑ 64% (Interaktionsmechanismus nicht bekannt) Tenofovir AUC ↓ 10% Tenofovir C _{24Std} ↓ 13% Tenofovir C _{max} ↓ 23%	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder 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 ISENTRESS 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 ISENTRESS oder Boceprevir erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezügl. der gleichzeitigen Anwendung
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 ISENTRESS. Wenn eine Kombination mit Rifampicin unvermeidlich ist, kann eine Verdoppelung der Dosis von ISENTRESS in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
SEDATIVA		
Midazolam (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Midazolam AUC ↓ 8% Midazolam C _{max} ↑ 3%	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder Midazolam erforderlich. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Raltegravir kein Induktor oder Inhibitor von CYP3A4 ist; daher wird nicht angenommen, dass Raltegravir die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die CYP3A4-Substrate sind, beeinflusst.
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 ISENTRESS mit aluminium- und/oder magnesiumhaltigen Antazida wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezügl. 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 ISENTRESS erforderlich.
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 ISENTRESS erforderlich.
Famotidin (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 44 % Raltegravir C _{12 Std} ↑ 6 % Raltegravir C _{max} ↑ 60 % (erhöhte Löslichkeit)	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS erforderlich.
HORMONELLE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol Norelgestromin (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Ethinylestradiol AUC ↓ 2 % Ethinylestradiol C _{max} ↑ 6 % Norelgestromin AUC ↑ 14 % Norelgestromin C _{max} ↑ 29 %	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder hormonelle Kontrazeptiva (auf Östrogen- und/oder Progesteron-Basis) erforderlich.
OPIOID-ANALGETIKA		
Methadon (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Methadon AUC ↔ Methadon C _{max} ↔	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder Methadon erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie (Antiretroviral Pregnancy Registry)

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Raltegravir beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Raltegravir geht jedoch in die Milch säugender Ratten über. Bei einer maternalen Dosis von 600 mg/kg/Tag bei Ratten war die mittlere Wirkstoffkonzentration in der Milch ungefähr 3-mal höher als im maternalen Plasma. Während der Einnahme von ISENTRESS wird Stillen nicht empfohlen. Im Allgemeinen wird empfohlen, dass HIV-infizierte Mütter ihre Säuglinge nicht stillen, um die Übertragung von HIV zu verhindern.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von ISENTRESS basiert auf gepoolten Sicherheitsdaten von zwei klinischen Phase-III-Studien mit vorbehandelten erwachsenen Patienten und einer klinischen Phase-III-Studie mit bisher unbehandelten erwachsenen Patienten. Kopfschmerzen und Übelkeit waren die am häufigsten unter der Therapie berichteten Nebenwirkungen (Häufigkeit von mindestens 5 %).

Immunrekonstitutionssyndrom war die am häufigsten berichtete schwerwiegende Nebenwirkung.

Bei vorbehandelten Patienten wurde in den beiden randomisierten klinischen Studien bei 462 Patienten die empfohlene Dosierung von 400 mg zweimal täglich in Kombination mit einer optimierten Hintergrundtherapie (optimized background therapy, OBT) angewendet im Vergleich zu 237 Patienten, die Plazebo in Kombination mit OBT erhielten.

Während der doppelblinden Behandlung betrug die gesamte Beobachtungsdauer 708 Patientenjahre in der Gruppe mit ISENTRESS 400 mg zweimal täglich und 244 Patientenjahre in der Plazebogruppe.

Bei bisher unbehandelten Patienten wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten klinischen Studie die empfohlene Dosis von ISENTRESS 400 mg zweimal täglich zusammen mit einer fixen Kombination von Emtricitabin 200 mg (+) Tenofovir 245 mg bei 281 Patienten angewendet. Diese Gruppe wurde verglichen mit 282 Patienten, die Efavirenz (EFV) 600 mg (vor dem Schlafengehen) in Kombination mit Emtricitabin (+) Tenofovir einnahmen. Während der doppelblinden Behandlung betrug in der Gruppe, die ISENTRESS 400 mg zweimal täglich erhielt, die gesamte Beobachtungsdauer 1.104 Patientenjahre, und in der Gruppe, die Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen erhielt, 1.036 Patientenjahre.

In der gepoolten Analyse der vorbehandelten Patienten lagen die Therapieabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei 3,9 % unter ISENTRESS + OBT und bei 4,6 % unter Plazebo + OBT. Die Therapieabbruchraten bei bisher unbehandelten Patienten aufgrund von unerwünschten Ereignissen lagen bei 5,0 % unter ISENTRESS + Emtricitabin + Tenofovir und bei 10,0 % unter Efavirenz + Emtricitabin + Tenofovir.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeiten werden als Häufig ($\geq 1/100$ 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 ISENRESS (allein oder in Kombination mit anderen ART)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Herpes genitalis, Folliculitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Herpes-Virus-Infektion, Herpes zoster, Influenza, Lymphknotenabszess, Molluscum contagiosum, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Papillom der Haut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Anämie, Eisenmangelanämie, Lymphknotenschmerzen, Lymphadenopathie, Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Immunrekonstitutionssyndrom, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetitminderung
	Gelegentlich	Kachexie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Hyperphagie, gesteigerter Appetit, Polydipsie, Störung der Körperfettverteilung
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	verändertes Träumen, Insomnie, Alpträume, Verhaltensstörung, Depression
	Gelegentlich	psychische Störungen, Suizidversuch, Angst, Verwirrtheit, Niedergeschlagenheit, schwere Depression, Durchschlafstörungen, Stimmungsveränderungen, Panikattacken, Schlafstörungen, Suizidgedanken, suizidales Verhalten (insbesondere bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen, psychomotorische Hyperaktivität
	Gelegentlich	Amnesie, Karpaltunnelsyndrom, kognitive Störung, Aufmerksamkeitsstörung, Lagerungsschwindel, Dysgeusie, Hypersomnie, Hypästhesie; Lethargie, Gedächtnisstörungen, Migräne, periphere Neuropathie, Parästhesie, Somnolenz, Spannungskopfschmerz, Tremor, schlechter Schlaf
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Beeinträchtigung des Sehvermögens
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Vertigo
	Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen, Sinusbradykardie, ventrikuläre Extrasystolen
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hitzewallungen, Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dysphonie, Nasenbluten, verstopfte Nase

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse ISENTRESS (allein oder in Kombination mit anderen ART)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig Gelegentlich	aufgetriebenes Abdomen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie Gastritis, Bauchbeschwerden, Schmerzen im Oberbauch, Druckempfindlichkeit im Oberbauch, Beschwerden im Anorektalbereich, Obstipation, Mundtrockenheit, Beschwerden im Oberbauch, erosive Entzündung des Zwölffingerdarms, Aufstoßen, gastroösophageale Refluxkrankheit, Zahnfleischentzündung, Glossitis, Schluckbeschwerden, akute Pankreatitis, Magengeschwür, rektale Hämorrhagie
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatitis, Verfettung der Leber; Alkohol- Hepatitis, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig 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

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse ISENTRESS (allein oder in Kombination mit anderen ART)
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 ISENTRESS in Verbindung mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen über Krebserkrankungen berichtet. Die Arten und Häufigkeiten bestimmter Krebserkrankungen entsprachen denjenigen, die in einer hochgradig immundefizienten Population zu erwarten sind. Das Risiko, ein Karzinom zu entwickeln, war in diesen Studien in den Gruppen unter ISENTRESS und in den Gruppen unter Vergleichsmedikation ähnlich.

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

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

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

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

In klinischen Studien wurde Hautausschlag, ungeachtet der Kausalität, bei vorbehandelten Patienten häufiger unter Therapieregimen mit ISENTRESS und Darunavir als unter solchen mit ISENTRESS ohne Darunavir oder solchen mit Darunavir ohne ISENTRESS beobachtet. Hautausschlag, der vom

Prüfart 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 koinfizierte Patienten

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche von 2 bis 18 Jahren

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

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

Bei einem Patienten kam es zu psychomotorischer Hyperaktivität (Grad 3), Verhaltensstörung und Schlaflosigkeit als arzneimittelbedingte klinische Ereignisse; ein Patient erlitt einen arzneimittelbedingten 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 allergischen, arzneimittelbedingten Hautausschlag (Grad 3), der zum Therapieabbruch führte.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Zur Behandlung einer Überdosierung mit ISENTRESS ist keine spezifische Information verfügbar.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkungsmechanismus

Raltegravir ist ein Integrase-Strangtransfer-Inhibitor mit Wirkung gegen das Humane Immundefizienzvirus (HIV-1).

Raltegravir hemmt die katalytische Aktivität der Integrase, einem HIV-kodierten Enzym, das zur Virusreplikation erforderlich ist. Die Hemmung der Integrase verhindert die kovalente Insertion oder Integration des HIV-Genoms in das Wirtszellgenom.

Verläuft die Integration des HIV-Genoms nicht erfolgreich, unterbleibt die Steuerung der Produktion neuer infektiöser Viruspartikel, daher verhindert die Hemmung der Integration das Ausbreiten der Virusinfektion.

Antivirale Aktivität *in vitro*

In humanen T-Lymphozytenkulturen, die mit der zelllinienadaptierten HIV-1-Variante H9IIIB infiziert waren, bewirkte Raltegravir in Konzentrationen von 31 ± 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 Mutationen hochresistent gegen Raltegravir.

Die meisten hatten eine charakteristische Veränderung bei Aminosäure 155 (N155 Austausch durch H), Aminosäure 148 (Q148 Austausch durch H, K oder R) oder Aminosäure 143 (Y143 Austausch durch H, C oder R), zusammen mit einer oder mehreren weiteren Mutationen der Integrase (z. B. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Die charakteristischen Mutationen setzen die virale Empfindlichkeit gegenüber Raltegravir herab, und zusätzliche andere Mutationen führten zu einer weiteren Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Raltegravir. Eine niedrige Ausgangsviruslast und die Anwendung anderer aktiver antiretroviraler Arzneimittel gehörten zu den Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung reduzierten.

Mutationen, die zu einer Resistenz gegen Raltegravir führen, bedingen im Allgemeinen auch eine Resistenz gegen den Integrase-Strangtransfer-Inhibitor Elvitegravir. Mutationen bei Aminosäure 143 führen eher zu einer Resistenz gegen Raltegravir als gegen Elvitegravir; Mutationen bei E92Q führen eher zu einer Resistenz gegen Elvitegravir als gegen Raltegravir. Viren mit einer Mutation bei Aminosäure 148 sowie einer oder mehreren weiteren Mutationen, die zur Resistenz gegen Raltegravir führen, können ebenso eine klinisch relevante Resistenz gegen Dolutegravir aufweisen.

Klinische Erfahrung

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

Wirksamkeit

Vorbehandelte erwachsene Patienten

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

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

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

Die dauerhaften Ergebnisse (48-Wochen und 96-Wochen) aus den gepoolten Daten der Studien BENCHMRK 1 und BENCHMRK 2 für Patienten mit der empfohlenen Dosis von ISENTRESS von 400 mg zweimal/Tag sind in Tabelle 4 dargestellt.

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

BENCHMRK 1 und 2 gepoolt	48 Wochen		96 Wochen	
	ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)	ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)
Prozent HIV-RNA < 400 Kopien/ml (95 % KI)				
Alle Patienten [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)

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

[†] 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 Hintergrundtherapie (OBT), die nicht mindestens einen potenten aktiven Wirkstoff enthielt.

Umstellung auf Raltegravir

Die SWITCHMRK 1 & 2 (Protokolle 032 & 033) Studien bewerteten HIV-infizierte Patienten unter Suppressionstherapie (Screening auf HIV-RNA <50 Kopien/ml; stabiles Regime >3 Monate) mit Lopinavir 200 mg (+) Ritonavir 50 mg 2 Tabletten zweimal/Tag plus mindestens 2 Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und randomisierten diese 1:1 auf eine Weiterführung mit Lopinavir (+) Ritonavir 2 Tabletten zweimal/Tag (n = 174 bzw. n = 178) oder den Ersatz von Lopinavir (+) Ritonavir durch Raltegravir 400 mg zweimal/Tag (n = 174 bzw. n = 176). Patienten mit einem virologischen Versagen in der Anamnese wurden nicht ausgeschlossen und die Anzahl früherer antiretroviraler Therapien war nicht beschränkt.

Diese Studien wurden nach der ersten Wirksamkeitsanalyse in Woche 24 abgebrochen, da sie eine Nicht-Unterlegenheit von Raltegravir gegenüber Lopinavir (+) Ritonavir nicht belegen konnten. In beiden Studien war in Woche 24 eine Suppression der HIV-RNA auf weniger als 50 Kopien/ml bei 84,4 % der Raltegravirgruppe gegenüber 90,6 % der Lopinavir (+) Ritonavirgruppe (Abbruch = Versagen) erreicht worden. Siehe Abschnitt 4.4 hinsichtlich der Notwendigkeit, Raltegravir mit zwei anderen Wirkstoffen anzuwenden.

Bisher unbehandelte erwachsene Patienten

STARTMRK (multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie) bewertete die Sicherheit und antiretrovirale Wirksamkeit von ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag gegenüber Efavirenz 600 mg (vor dem Schlafengehen) in Kombination mit Emtricitabin (+) Tenofovir bei bisher unbehandelten HIV-infizierten Patienten mit HIV-RNA > 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 ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag und Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen vergleichbar.

Ergebnisse der 48-Wochen und 240-Wochen-Analysen

Bezogen auf den primären Wirksamkeitsendpunkt lag der Anteil (%) der Patienten, die einen HIV-RNA-Wert von <50 Kopien/ml in Woche 48 erreichten in der Gruppe der Patienten, die ISENTRESS erhielten, bei 241/280 (86,1 %), und in der Gruppe, die Efavirenz erhielten, bei 230/281 (81,9 %). Der Behandlungsunterschied (ISENTRESS – Efavirenz) betrug 4,2 % zugunsten von ISENTRESS mit einem 95 %-igen Konfidenzintervall (KI) von (-1,9; 10,3) und zeigte, dass ISENTRESS gegenüber Efavirenz nicht unterlegen ist (p-Wert der Nicht-Unterlegenheit <0,001). In Woche 240 betrug der Behandlungsunterschied (ISENTRESS – Efavirenz) 9,5 % mit einem 95 %-igen KI von (1,7; 17,3). Die Ergebnisse nach 48 und 240 Wochen der STARTMRK-Studie für Patienten, die mit der empfohlenen Dosis von ISENTRESS von 400 mg zweimal/Tag behandelt wurden, sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5
Ergebnisse für die Wirksamkeit in Woche 48 und 240

STARTMRK-Studie	48 Wochen		240 Wochen	
	ISEN TRESS 400 mg zweimal/Tag (N = 281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)	ISEN TRESS 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 CD ₄ -Zellzahlen die Ausgangswerte verwendet. Hinweis: Die Analyse beruht auf allen zur Verfügung stehenden Daten. ISEN TRESS und Efavirenz wurden mit Entricitabin (+) Tenofovir angewendet.				

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche von 2 bis 18 Jahren

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

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

Tabelle 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]	
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-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 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 $\geq 1 \log_{10}$ 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.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Wie bei gesunden Probanden nach Anwendung einer oralen Einzeldosis Raltegravir im nüchternen Zustand festgestellt wurde, wird Raltegravir mit einer t_{max} von ca. 3 Stunden rasch resorbiert. AUC und C_{max} von Raltegravir steigen im Bereich zwischen 100 mg und 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.

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

Die Einnahme von mehreren Dosen Raltegravir nach einer mäßig fettreichen Mahlzeit beeinflusste die AUC von Raltegravir mit einem klinisch nicht bedeutsamen Anstieg um 13 % im Vergleich zur 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. Zweifache 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 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_{12Std} 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 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.					

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

Ältere Patienten

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

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und BMI

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Mutagenität

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

Karzinogenität

Karzinogenitätsstudien mit Raltegravir bei Mäusen zeigten kein kanzerogenes Potenzial. Unter den Höchstdosen von 400 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren und 250 mg/kg/Tag bei männlichen Tieren war die systemische Exposition ähnlich der klinischen Dosis von 2-mal 400 mg/Tag. Bei Ratten wurden Tumore (Plattenepithelkarzinome) der Nase/des Nasopharynx bei 300 mg/kg/Tag und 600 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren sowie bei 300 mg/kg/Tag bei männlichen Tieren festgestellt. Diese Neoplasien könnten durch lokale Ablagerung und/oder Eindringen des Arzneimittels in die Mukosa von Nase bzw. Nasopharynx während der oralen Verabreichung mittels Sonde und nachfolgender chronischer Reizung und Entzündung entstanden sein und sind wahrscheinlich von geringer Bedeutung für die beabsichtigte klinische Anwendung.

Bei der NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)-Dosis war die systemische Exposition ähnlich der klinischen Dosis von 2-mal 400 mg/Tag. Die Standard-Genotoxizitätsstudien zur Bewertung der Mutagenität und Klastogenität waren negativ.

Entwicklungstoxizität

In Studien zur Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen war Raltegravir nicht teratogen. Eine leicht erhöhte Inzidenz überzähliger Rippen wurde bei Rattenjungen, deren Mütter Raltegravir in Dosen erhalten hatten, die ca. dem 4,4-fachen der humanen Exposition bei 400 mg zweimal täglich (bezogen auf die $AUC_{0-24Std}$) 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 (siehe Abschnitt 4.6). Bei Kaninchen wurden keine vergleichbaren Ergebnisse beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Hyprolose
- Sucralose

- Saccharin-Natrium
- Natriumcitrat (Ph.Eur.)
- Mannitol (Ph.Eur.)
- Ammoniumglycyrrhizat (Ph.Eur.)
- Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420)
- Fructose (Ph.Eur.)
- Bananen-Aroma
- Orangen-Aroma
- Aroma zur Maskierung
- Aspartam (E 951)
- 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 x H₂O

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Flasche mit 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 Silicagel als Trockenmittel: 60 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/436/003

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 20 mg pro ml.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder Beutel enthält ca.: 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) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern, Kleinkindern und Säuglingen ab 4 Wochen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Da die Darreichungsformen nicht bioäquivalent sind, sollten weder das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen noch die Kautabletten durch die 400-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.

Säuglinge und Kleinkinder ab 4 Wochen

Die Dosierung für Säuglinge und Kleinkinder ab 4 Wochen und mit einem Gewicht ab 3 kg ist gewichtsabhängig, wie in Tabelle 1 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.

Tabelle 1**Empfohlene Dosis* für ISENTRESS Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Kautabletten für pädiatrische Patienten mit einem Gewicht unter 25 kg**

Körpergewicht (kg)	Volumen (Dosis) der Suspension, die gegeben werden soll	Anzahl Kautabletten
3 bis unter 4	1 ml (20 mg) zweimal täglich	
4 bis unter 6	1,5 ml (30 mg) zweimal täglich	
6 bis unter 8	2 ml (40 mg) zweimal täglich	
8 bis unter 11	3 ml (60 mg) zweimal täglich	
11 bis unter 14 [†]	4 ml (80 mg) zweimal täglich	3 x 25 mg zweimal täglich
14 bis unter 20 [†]	5 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 beruht auf einer Dosis von ca. 6 mg/kg zweimal täglich (siehe Abschnitt 5.2).
[†]Bei einem Gewicht zwischen 11 und 20 kg können beide Darreichungsformen verwendet werden.
[‡]Die 100-mg-Kautablette kann in zwei gleiche Dosen zu je 50 mg geteilt werden. Jedoch sollte ein Teilen der Tabletten möglichst vermieden werden.

Nach Gabe des entsprechenden Volumens aus der 5-ml-Spritze mit der gelösten Raltegravir-Suspension kann die verbliebene Restmenge des aufgelösten Arzneimittels nicht weiter verwendet werden und sollte daher verworfen werden (siehe Abschnitt 6.6).

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

Jeder Beutel zur Abgabe von Einzeldosen enthält 100 mg Raltegravir, das in 5 ml Wasser aufgelöst wird und eine Konzentration von 20 mg pro ml ergibt.

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

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.

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

ISENTRESS 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

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

Es wurde eine beträchtliche inter- und intraindividuelle Variabilität in der Pharmakokinetik von Raltegravir beobachtet (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Raltegravir besitzt eine relativ niedrige genetische Barriere gegen Resistenz. Deshalb sollte Raltegravir, wann immer dies möglich ist, mit zwei anderen aktiven ARTs angewendet werden, um die Wahrscheinlichkeit eines virologischen Versagens und die Resistenzentwicklung zu minimieren (siehe Abschnitt 5.1).

Die klinischen Studiendaten über die Anwendung von Raltegravir bei bisher unbehandelten Patienten sind begrenzt auf die Anwendung in Kombination mit zwei Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) (Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat).

Depression

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Verträglichkeit und Wirksamkeit von Raltegravir sind bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen nicht erwiesen. ISENTRESS sollte daher bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit einer vorbestehenden Funktionsstörung der Leber einschließlich chronischer Hepatitis zeigen während einer antiretroviralen Kombinationstherapie häufiger Veränderungen der Leberfunktion und sollten mit den üblichen Maßnahmen überwacht werden. Falls bei diesen Patienten eine Verschlechterung der Lebererkrankung auftritt, sollte eine Unterbrechung bzw. eine Einstellung der Therapie erwogen werden.

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und potenziell tödliche hepatische Nebenwirkungen.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder

Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-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) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Antazida

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

Rifampicin

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

Myopathie und Rhabdomyolyse

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

Schwerwiegende Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden ebenfalls berichtet und waren durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und manchmal Organfehlfunktionen einschließlich Leberversagen gekennzeichnet. ISENTRESS sowie weitere in Betracht kommende Arzneimittel müssen sofort abgesetzt werden, wenn die Patienten Anzeichen schwerer Haut- oder Überempfindlichkeitsreaktionen entwickeln (wie schwerer Hautausschlag oder Ausschlag mit Fieber, allgemeines Unwohlsein, Müdigkeit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, 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 ISENTRESS oder anderer in Betracht kommender Arzneimittel nach dem Beginn eines schweren Hautausschlags kann zu einer lebensbedrohlichen Reaktion führen.

Hautausschlag

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

Fructose/Sucrose

ISENTRESS Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält Fructose, Sorbitol und Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

Wirkung von Raltegravir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

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

Wirkung anderer Mittel auf die Pharmakokinetik von Raltegravir

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

Eine Kombination von ISENTRESS mit Arzneimitteln, die als starke Inhibitoren der UGT1A1 bekannt sind (z. B. Atazanavir), kann den Plasmaspiegel von Raltegravir erhöhen. Weniger starke

Inhibitoren der UGT1A1 (z. B. Indinavir, Saquinavir) können ebenso den Plasmaspiegel von Raltegravir erhöhen, aber im Vergleich zu Atazanavir in geringerem Ausmaß. Darüber hinaus kann Tenofovir den Plasmaspiegel von Raltegravir erhöhen. Der Mechanismus dieser Wirkung ist jedoch nicht bekannt (siehe Tabelle 2). In den klinischen Studien wendete ein großer Teil der Patienten in der optimierten Hintergrundtherapie Atazanavir und/oder Tenofovir an, beides Substanzen, die einen Anstieg des Plasmaspiegels von Raltegravir bewirken.

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

Die Kombination von ISENTRESS mit Antazida, die zweiwertige Metallkationen enthalten, kann die Resorption von Raltegravir durch Chelatbildung vermindern und so zu reduzierten Plasmaspiegeln von Raltegravir führen. Die Einnahme aluminium- und magnesiumhaltiger Antazida innerhalb von 6 Stunden vor oder nach Einnahme von ISENTRESS reduzierte die Plasmaspiegel von Raltegravir signifikant. Daher wird die Kombination aluminium- und/oder magnesiumhaltiger Antazida mit ISENTRESS nicht empfohlen. Die Kombination von ISENTRESS mit einem kalziumcarbonathaltigen Antazidum verminderte die Plasmaspiegel von Raltegravir; diese Interaktion wird jedoch nicht als klinisch relevant erachtet. Daher ist bei einer Kombination von ISENTRESS mit kalziumcarbonathaltigen Antazida keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Kombination von ISENTRESS mit anderen Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen (z. B. Omeprazol und Famotidin) kann die Resorptionsrate von Raltegravir erhöhen und zu erhöhten Plasmaspiegeln von Raltegravir führen (siehe Tabelle 2). 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 2
Pharmakokinetische Interaktionsdaten

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezügl. 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 ISENTRESS erforderlich.
Tipranavir/Ritonavir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 24% Raltegravir C _{12 Std} ↓ 55% Raltegravir C _{max} ↓ 18% (UGT1A1-Induktion)	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS erforderlich.
<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 ISENTRESS erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezügl. der gleichzeitigen Anwendung
Etravirin (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 10 % Raltegravir C _{12Std} ↓ 34 % Raltegravir C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1 Induktion) Etravirin AUC ↑ 10 % Etravirin C _{12std} ↑ 17 % Etravirin C _{max} ↑ 4 %	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder Etravirin erforderlich.
<i>Nukleosidale/-tidale-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Tenofovir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 49% Raltegravir C _{12Std} ↑ 3% Raltegravir C _{max} ↑ 64% (Interaktionsmechanismus nicht bekannt) Tenofovir AUC ↓ 10% Tenofovir C _{24Std} ↓ 13% Tenofovir C _{max} ↓ 23%	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder 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 ISENTRESS 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 ISENTRESS 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 ISENTRESS. Wenn eine Kombination mit Rifampicin unvermeidlich ist, kann eine Verdoppelung der Dosis von ISENTRESS in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezügl. der gleichzeitigen Anwendung
SEDATIVA		
Midazolam (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Midazolam AUC ↓ 8% Midazolam C _{max} ↑ 3%	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder Midazolam erforderlich. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Raltegravir kein Induktor oder Inhibitor von CYP3A4 ist; daher wird nicht angenommen, dass Raltegravir die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die CYP3A4-Substrate sind, beeinflusst.
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 ISENTRESS 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 ISENTRESS erforderlich.
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 ISENTRESS erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezügl. der gleichzeitigen Anwendung
Famotidin (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 44 % Raltegravir C _{12 Std} ↑ 6 % Raltegravir C _{max} ↑ 60 % (erhöhte Löslichkeit)	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS erforderlich.
HORMONELLE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol Norelgestromin (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Ethinylestradiol AUC ↓ 2 % Ethinylestradiol C _{max} ↑ 6 % Norelgestromin AUC ↑ 14 % Norelgestromin C _{max} ↑ 29 %	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder hormonelle Kontrazeptiva (auf Östrogen- und/oder Progesteron-Basis) erforderlich.
OPIOID-ANALGETIKA		
Methadon (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Methadon AUC ↔ Methadon C _{max} ↔	Keine Dosisanpassung für ISENTRESS oder Methadon erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie (Antiretroviral Pregnancy Registry)

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Raltegravir beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Raltegravir geht jedoch in die Milch säugender Ratten über. Bei einer maternalen Dosis von 600 mg/kg/Tag bei Ratten war die mittlere Wirkstoffkonzentration in der Milch ungefähr 3-mal höher als im maternalen Plasma. Während der Einnahme von ISENTRESS wird Stillen nicht empfohlen. Im Allgemeinen wird empfohlen, dass HIV-infizierte Mütter ihre Säuglinge nicht stillen, um die Übertragung von HIV zu verhindern.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von ISENTRESS basiert auf gepoolten Sicherheitsdaten von zwei klinischen Phase-III-Studien mit vorbehandelten erwachsenen Patienten und einer klinischen Phase-III-Studie mit bisher unbehandelten erwachsenen Patienten. Kopfschmerzen und Übelkeit waren die am häufigsten unter der Therapie berichteten Nebenwirkungen (Häufigkeit von mindestens 5 %).

Immunrekonstitutionssyndrom war die am häufigsten berichtete schwerwiegende Nebenwirkung.

Bei vorbehandelten Patienten wurde in den beiden randomisierten klinischen Studien bei 462 Patienten die empfohlene Dosierung von 400 mg zweimal täglich in Kombination mit einer optimierten Hintergrundtherapie (optimized background therapy, OBT) angewendet im Vergleich zu 237 Patienten, die Plazebo in Kombination mit OBT erhielten.

Während der doppelblinden Behandlung betrug die gesamte Beobachtungsdauer 708 Patientenjahre in der Gruppe mit ISENTRESS 400 mg zweimal täglich und 244 Patientenjahre in der Plazebogruppe.

Bei bisher unbehandelten Patienten wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten klinischen Studie die empfohlene Dosis von ISENTRESS 400 mg zweimal täglich zusammen mit einer fixen Kombination von Emtricitabin 200 mg (+) Tenofovir 245 mg bei 281 Patienten angewendet. Diese Gruppe wurde verglichen mit 282 Patienten, die Efavirenz (EFV) 600 mg (vor dem Schlafengehen) in Kombination mit Emtricitabin (+) Tenofovir einnahmen.

Während der doppelblinden Behandlung betrug in der Gruppe, die ISENTRESS 400 mg zweimal täglich erhielt, die gesamte Beobachtungsdauer 1.104 Patientenjahre, und in der Gruppe, die Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen erhielt, 1.036 Patientenjahre.

In der gepoolten Analyse der vorbehandelten Patienten lagen die Therapieabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei 3,9 % unter ISENTRESS + OBT und bei 4,6 % unter Plazebo + OBT. Die Therapieabbruchraten bei bisher unbehandelten Patienten aufgrund von unerwünschten Ereignissen lagen bei 5,0 % unter ISENTRESS + Emtricitabin + Tenofovir und bei 10,0 % unter Efavirenz + Emtricitabin + Tenofovir.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeiten werden als Häufig ($\geq 1/100$ 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 ISENTRESS (allein oder in Kombination mit anderen ART)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Herpes genitalis, Folliculitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Herpes-Virus-Infektion, Herpes zoster, Influenza, Lymphknotenabszess, Molluscum contagiosum, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Papillom der Haut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Anämie, Eisenmangelanämie, Lymphknotenschmerzen, Lymphadenopathie, Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Immunrekonstitutionssyndrom, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Überempfindlichkeit

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse ISENRESS (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
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen, Sinusbradykardie, ventrikuläre Extrasystolen
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hitzewallungen, Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dysphonie, Nasenbluten, verstopfte Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	aufgetriebenes Abdomen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie
	Gelegentlich	Gastritis, Bauchbeschwerden, Schmerzen im Oberbauch, Druckempfindlichkeit im Oberbauch, Beschwerden im Anorektalbereich, Obstipation, Mundtrockenheit, Beschwerden im Oberbauch, erosive Entzündung des Zwölffingerdarms, Aufstoßen, gastroösophageale Refluxkrankheit, Zahnfleischentzündung, Glossitis, Schluckbeschwerden, akute Pankreatitis, Magengeschwür, rektale Hämorrhagie
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatitis, Verfettung der Leber; Alkohol-Hepatitis, Leberversagen

System-Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse ISENTRESS (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, 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 ISENTRESS (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 ISENTRESS in Verbindung mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen über Krebserkrankungen berichtet. Die Arten und Häufigkeiten bestimmter Krebserkrankungen entsprachen denjenigen, die in einer hochgradig immundefizienten Population zu erwarten sind. Das Risiko, ein Karzinom zu entwickeln, war in diesen Studien in den Gruppen unter ISENTRESS und in den Gruppen unter Vergleichsmedikation ähnlich.

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

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

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

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

In klinischen Studien wurde Hautausschlag, ungeachtet der Kausalität, bei vorbehandelten Patienten häufiger unter Therapieregimen mit ISENTRESS und Darunavir als unter solchen mit ISENTRESS ohne Darunavir oder solchen mit Darunavir ohne ISENTRESS beobachtet. Hautausschlag, der vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt erachtet wurde, trat in ähnlicher Häufigkeit auf. Expositionsadjustiert 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 koinfizierte Patienten

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche von 2 bis 18 Jahren

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

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

Bei einem Patienten kam es zu psychomotorischer Hyperaktivität (Grad 3), Verhaltensstörung und Schlaflosigkeit als arzneimittelbedingte klinische Ereignisse; ein Patient erlitt einen arzneimittelbedingten 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 allergischen, arzneimittelbedingten Hautausschlag (Grad 3), der zum Therapieabbruch führte.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Zur Behandlung einer Überdosierung mit ISENTRESS ist keine spezifische Information verfügbar.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkungsmechanismus

Raltegravir ist ein Integrase-Strangtransfer-Inhibitor mit Wirkung gegen das Humane Immundefizienzvirus (HIV-1).

Raltegravir hemmt die katalytische Aktivität der Integrase, einem HIV-kodierten Enzym, das zur Virusreplikation erforderlich ist. Die Hemmung der Integrase verhindert die kovalente Insertion oder Integration des HIV-Genoms in das Wirtszellgenom.

Verläuft die Integration des HIV-Genoms nicht erfolgreich, unterbleibt die Steuerung der Produktion neuer infektiöser Viruspartikel, daher verhindert die Hemmung der Integration das Ausbreiten der Virusinfektion.

Antivirale Aktivität *in vitro*

In humanen T-Lymphozytenkulturen, die mit der zelllinienadaptierten HIV-1-Variante H9IIIB infiziert waren, bewirkte Raltegravir in Konzentrationen von 31 ± 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 Mutationen hochresistent gegen Raltegravir.

Die meisten hatten eine charakteristische Veränderung bei Aminosäure 155 (N155 Austausch durch H), Aminosäure 148 (Q148 Austausch durch H, K oder R) oder Aminosäure 143 (Y143 Austausch durch H, C oder R), zusammen mit einer oder mehreren weiteren Mutationen der Integrase (z. B. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Die charakteristischen Mutationen

setzen die virale Empfindlichkeit gegenüber Raltegravir herab, und zusätzliche andere Mutationen führten zu einer weiteren Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Raltegravir. Eine niedrige Ausgangsviruslast und die Anwendung anderer aktiver antiretroviraler Arzneimittel gehörten zu den Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung reduzierten. Mutationen, die zu einer Resistenz gegen Raltegravir führen, bedingen im Allgemeinen auch eine Resistenz gegen den Integrase-Strangtransfer-Inhibitor Elvitegravir. Mutationen bei Aminosäure 143 führen eher zu einer Resistenz gegen Raltegravir als gegen Elvitegravir; Mutationen bei E92Q führen eher zu einer Resistenz gegen Elvitegravir als gegen Raltegravir. Viren mit einer Mutation bei Aminosäure 148 sowie einer oder mehreren weiteren Mutationen, die zur Resistenz gegen Raltegravir führen, können ebenso eine klinisch relevante Resistenz gegen Dolutegravir aufweisen.

Klinische Erfahrung

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

Wirksamkeit

Vorbehandelte erwachsene Patienten

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

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

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

Die dauerhaften Ergebnisse (48-Wochen und 96-Wochen) aus den gepoolten Daten der Studien BENCHMRK 1 und BENCHMRK 2 für Patienten mit der empfohlenen Dosis von ISENTRESS von 400 mg zweimal/Tag sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3
Ergebnisse für die Wirksamkeit in den Wochen 48 und 96

BENCHMRK 1 und 2 gepoolt	48 Wochen		96 Wochen	
	ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)	ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Plazebo + OBT (N = 237)
Prozent HIV-RNA < 400 Kopien/ml (95 % KI)				
Alle Patienten [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Ausgangswert [‡]				
HIV-RNA > 100.000 Kopien/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
..... ≤ 100.000 Kopien/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD ₄ -Zellzahl ≤ 50 Zellen/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)

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

[†] 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 Hintergrundtherapie (OBT), die nicht mindestens einen potenten aktiven Wirkstoff enthielt.

Umstellung auf Raltegravir

Die SWITCHMRK 1 & 2 (Protokolle 032 & 033) Studien bewerteten HIV-infizierte Patienten unter Suppressionstherapie (Screening auf HIV-RNA <50 Kopien/ml; stabiles Regime >3 Monate) mit Lopinavir 200 mg (+) Ritonavir 50 mg 2 Tabletten zweimal/Tag plus mindestens 2 Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und randomisierten diese 1:1 auf eine Weiterführung mit Lopinavir (+) Ritonavir 2 Tabletten zweimal/Tag (n = 174 bzw. n = 178) oder den Ersatz von Lopinavir (+) Ritonavir durch Raltegravir 400 mg zweimal/Tag (n = 174 bzw. n = 176). Patienten mit einem virologischen Versagen in der Anamnese wurden nicht ausgeschlossen und die Anzahl früherer antiretroviraler Therapien war nicht beschränkt.

Diese Studien wurden nach der ersten Wirksamkeitsanalyse in Woche 24 abgebrochen, da sie eine Nicht-Unterlegenheit von Raltegravir gegenüber Lopinavir (+) Ritonavir nicht belegen konnten. In beiden Studien war in Woche 24 eine Suppression der HIV-RNA auf weniger als 50 Kopien/ml bei 84,4 % der Raltegravirgruppe gegenüber 90,6 % der Lopinavir (+) Ritonavirgruppe (Abbruch = Versagen) erreicht worden. Siehe Abschnitt 4.4 hinsichtlich der Notwendigkeit, Raltegravir mit zwei anderen Wirkstoffen anzuwenden.

Bisher unbehandelte erwachsene Patienten

STARTMRK (multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie) bewertete die Sicherheit und antiretrovirale Wirksamkeit von ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag gegenüber Efavirenz 600 mg (vor dem Schlafengehen) in Kombination mit Emtricitabin (+) Tenofovir bei bisher unbehandelten HIV-infizierten Patienten mit HIV-RNA > 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 ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag und Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen vergleichbar.

Ergebnisse der 48-Wochen und 240-Wochen-Analysen

Bezogen auf den primären Wirksamkeitsendpunkt lag der Anteil (%) der Patienten, die einen HIV-RNA-Wert von <50 Kopien/ml in Woche 48 erreichten in der Gruppe der Patienten, die ISENTRESS erhielten, bei 241/280 (86,1 %), und in der Gruppe, die Efavirenz erhielten, bei 230/281 (81,9 %). Der Behandlungsunterschied (ISENTRESS – Efavirenz) betrug 4,2 % zugunsten von ISENTRESS mit einem 95 %-igen Konfidenzintervall (KI) von (-1,9; 10,3) und zeigte, dass ISENTRESS gegenüber Efavirenz nicht unterlegen ist (p-Wert der Nicht-Unterlegenheit <0,001). In Woche 240 betrug der Behandlungsunterschied (ISENTRESS – Efavirenz) 9,5 % mit einem 95 %-igen KI von (1,7; 17,3). Die Ergebnisse nach 48 und 240 Wochen der STARTMRK-Studie für Patienten, die mit der empfohlenen Dosis von ISENTRESS von 400 mg zweimal/Tag behandelt wurden, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4
Ergebnisse für die Wirksamkeit in Woche 48 und 240

STARTMRK-Studie	48 Wochen		240 Wochen	
	ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag (N = 281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)	ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag (N = 281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)
Prozent HIV-RNA < 50 Kopien/ml (95 % KI)				
Alle Patienten [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Ausgangswert [‡]				
HIV-RNA > 100.000 Kopien/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)

STARTMRK-Studie	48 Wochen		240 Wochen	
	ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag (N = 281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)	ISENTRESS 400 mg zweimal/Tag (N = 281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)
≤ 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.

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

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche von 2 bis 18 Jahren

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

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

Tabelle 5
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-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 6
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]	
CD ₄ -Zellzahl (Zellen/mm ³), median [Bereich]	1.400 [131 – 3.648]	
CD ₄ -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 %)
	Woche 24	Woche 48
Virologisches Versagen		
Nichtansprechen	0	0
Rückfall	0	4
Anzahl mit verfügbarem Genotyp*	0	2

*Ein Patient hatte eine Mutation an Position 155.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Wie bei gesunden Probanden nach Anwendung einer oralen Einzeldosis Raltegravir im nüchternen Zustand festgestellt wurde, wird Raltegravir mit einer t_{\max} von ca. 3 Stunden rasch resorbiert. AUC und C_{\max} von Raltegravir steigen im Bereich zwischen 100 mg und 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.

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

Die Einnahme von mehreren Dosen Raltegravir nach einer mäßig fettreichen Mahlzeit beeinflusste die AUC von Raltegravir mit einem klinisch nicht bedeutsamen Anstieg um 13 % im Vergleich zur 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. Zweifache 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 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 7 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 7

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.

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

Ältere Patienten

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

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und BMI

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die renale Clearance des unveränderten Arzneimittels hat im Eliminationsstoffwechsel geringe Bedeutung. Bei Erwachsenen waren keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und gesunden Probanden feststellbar (siehe

Abschnitt 4.2). Da der Grad der Dialysierbarkeit von Raltegravir nicht bekannt ist, sollte eine 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

Karzinogenitätsstudien mit Raltegravir bei Mäusen zeigten kein kanzerogenes Potenzial. Unter den Höchstdosen von 400 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren und 250 mg/kg/Tag bei männlichen Tieren war die systemische Exposition ähnlich der klinischen Dosis von 2-mal 400 mg/Tag. Bei Ratten wurden Tumore (Plattenepithelkarzinome) der Nase/des Nasopharynx bei 300 mg/kg/Tag und 600 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren sowie bei 300 mg/kg/Tag bei männlichen Tieren festgestellt. Diese Neoplasien könnten durch lokale Ablagerung und/oder Eindringen des Arzneimittels in die Mukosa von Nase bzw. Nasopharynx während der oralen Verabreichung mittels Sonde und nachfolgender chronischer Reizung und Entzündung entstanden sein und sind wahrscheinlich von geringer Bedeutung für die beabsichtigte klinische Anwendung.

Bei der NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)-Dosis war die systemische Exposition ähnlich der klinischen Dosis von 2-mal 400 mg/Tag. Die Standard-Genotoxizitätsstudien zur Bewertung der Mutagenität und Klastogenität waren negativ.

Entwicklungstoxizität

In Studien zur Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen war Raltegravir nicht teratogen. Eine leicht erhöhte Inzidenz überzähliger Rippen wurde bei Rattenjungen, deren Mütter Raltegravir in Dosen erhalten hatten, die ca. dem 4,4-fachen der humanen Exposition bei 400 mg zweimal täglich (bezogen auf die $AUC_{0-24Std}$) 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 (siehe Abschnitt 4.6). Bei Kaninchen wurden keine vergleichbaren Ergebnisse beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Hyprolose
- Sucralose
- Mannitol
- Ammoniumglycyrrhizat
- Sorbitol (Ph.Eur.) (E420)
- 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

2 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 5-ml-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 zur Abgabe von Einzeldosen enthält 100 mg Raltegravir, das in 5 ml Wasser aufgelöst wird und eine Konzentration von 20 mg pro ml ergibt.

- Den Inhalt des Beutels in 5 ml Wasser geben und suspendieren.
- Danach ist das empfohlene Volumen (Dosis) der Suspension mit einer Spritze aufzuziehen und einzunehmen bzw. zum Einnehmen zu geben.
- Nach der Zubereitung ist die Suspension zum Einnehmen innerhalb von 30 Minuten anzuwenden.
- Eventuell verbleibende Restmengen sind zu verwerfen.
- Detailliertere Anweisungen zur Zubereitung und Gabe der Suspension sind in der Gebrauchsinformation im Abschnitt Herstellungsanleitung zu finden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

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 FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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 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. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten
180 (3 Flaschen zu 60) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR 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 400-mg-Filmtabletten, den Kautabletten oder dem Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

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 Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

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

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 DER UNMITTELBAREN UMHÜLLUNG

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. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten
180 (3 Flaschen zu 60) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR 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 400-mg-Filmtabletten, den Kautabletten oder dem Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN ZUR 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

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 und Aspartam. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

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 UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR 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 400-mg-Filmtabletten, den Kautabletten oder dem Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

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 Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

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 DER UNMITTELBAREN UMHÜLLUNG

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, Sorbitol und Aspartam. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

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 UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR 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 400-mg-Filmtabletten, den Kautabletten oder dem Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN ZUR 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

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 und Aspartam. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

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 UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR 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 400-mg-Filmtabletten, den Kautabletten oder dem Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

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 Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

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 DER UNMITTELBAREN UMHÜLLUNG**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, Sorbitol und Aspartam. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

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 UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR 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 400-mg-Filmtabletten, den Kautabletten oder dem Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN ZUR 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

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 20 mg pro ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Fructose, Sorbitol und Sucrose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Beutel, zwei 5-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und zwei Mischbecher.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR 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 400-mg-Filmtabletten, den Kautabletten oder dem Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

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 Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

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 DER UNMITTELBAREN UMHÜLLUNG

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 dieselben 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 Einnahme von 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.

Isentress hat diese Wirkungen möglicherweise nicht bei allen Patienten.

Isentress kann eine HIV-Infektion nicht heilen.

Wann soll Isentress angewendet werden?

Isentress wird zur Behandlung der HIV-Infektion bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern, Kleinkindern und Säuglingen ab 4 Wochen 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.

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.

Übertragung von HIV auf andere Personen

Die HIV-Infektion wird über Blutkontakt oder sexuellen Kontakt mit einer HIV-infizierten Person übertragen. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine wirksame antiretrovirale Behandlung verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

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.

Kinder und Jugendliche

Isentress ist nicht für Säuglinge unter 4 Wochen geeignet.

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.

Bitte 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 der Magensäure). 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.
- 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 wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, da es bei Schwangeren nicht untersucht wurde.
- Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder nicht stillen, um die Übertragung von HIV über die Muttermilch zu vermeiden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wie Sie Ihr Baby am besten ernähren können.

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 Filmtabletten enthalten Lactose (Milchzucker)

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

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.

- **Es ist sehr wichtig, dieses Arzneimittel genau wie verordnet einzunehmen.**

Dosierung

Erwachsene

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

- 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.

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.

Isentress steht für Kinder, die mindestens 11 kg wiegen, als Kautabletten und für Kleinkinder und Säuglinge ab 4 Wochen, die mindestens 3 kg und weniger als 20 kg wiegen, als Granulat zur Herstellung einer Suspension (Lösung) zum Einnehmen zur Verfügung.

- Wechseln Sie nicht zwischen 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.

Es wird empfohlen, die Tabletten nicht zu kauen, zu zerdrücken oder zu teilen, da dies die Blutspiegel des Arzneimittels in Ihrem Körper verändern kann.

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 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. 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 Isentress 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; schmerzhaftes 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 infektiionsbekämpfenden Blutkörperchen; Abnahme der Anzahl von Blutplättchen (an der Blutgerinnung beteiligte Zellen); Blutwerte, die auf 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)

Bei der Behandlung mit Isentress gab es Berichte über Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche.

Die Häufigkeit von Krebserkrankungen bei Patienten unter Anwendung von Isentress entsprach in klinischen Studien derjenigen, die bei Patienten unter Anwendung von anderen HIV-Behandlungen ohne Isentress auftrat.

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.

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, Natriumstearyl fumarat und Magnesiumstearat. Zusätzlich enthält der Filmüberzug die folgenden sonstigen Bestandteile: Poly(vinylalkohol), Titandioxid, Macrogol 3350, Talkum, Eisenoxid(III)-oxid und Eisenoxid(II,III)-oxid.

Wie Isentress aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtablette ist oval geformt, rosa, mit der Aufschrift "227" auf einer Seite.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

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.

BE

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

LT

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

BG

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

LU

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

CZ

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

DK

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

DE

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

HU

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

CY

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

SE

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

LV

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

UK

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.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 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 dieselben 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 Einnahme von 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.

Isentress hat diese Wirkungen möglicherweise nicht bei allen Patienten.

Isentress kann eine HIV-Infektion nicht heilen.

Wann soll Isentress angewendet werden?

Isentress wird zur Behandlung der HIV-Infektion bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern, Kleinkindern und Säuglingen ab 4 Wochen 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.

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.

Übertragung von HIV auf andere Personen

Die HIV-Infektion wird über Blutkontakt oder sexuellen Kontakt mit einer HIV-infizierten Person übertragen. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine wirksame antiretrovirale Behandlung verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

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.

Kinder und Jugendliche

Isentress ist nicht für Säuglinge unter 4 Wochen geeignet.

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.

Bitte 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 der Magensäure). 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.
- 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 wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, da es bei Schwangeren nicht untersucht wurde.
- Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder nicht stillen, um die Übertragung von HIV über die Muttermilch zu vermeiden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wie Sie Ihr Baby am besten ernähren können.

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 Kautabletten enthalten Fructose und Sorbitol (Fruchtzucker)

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

Die Süßungsmittel in diesem Arzneimittel können die Zähne schädigen.

Isentress Kautabletten enthalten Aspartam

Isentress Kautabletten enthalten Aspartam, eine Phenylalanin-Quelle. Dies kann für Personen mit der angeborenen Stoffwechselstörung Phenylketonurie schädlich sein.

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.

- **Es ist sehr wichtig, dieses Arzneimittel genau wie verordnet einzunehmen.**
- Die 100-mg-Kautablette hat einen Orangen-Bananen-Geschmack und kann, falls erforderlich, in 2 gleiche Dosen halbiert werden. Das Teilen der Tabletten sollte jedoch 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, wieviele Kautabletten Ihr Kind einnehmen soll.

- Ändern Sie nicht die Dosis, brechen Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht ab, und wechseln Sie nicht zwischen den Kautabletten und den 400-mg-Filmtabletten, ohne vorher mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal gesprochen zu haben.

Isentress steht für Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die in der Lage sind, Tabletten zu schlucken, als 400-mg-Filmtabletten zur Verfügung. Für Kleinkinder und Säuglinge ab 4 Wochen, die mindestens 3 kg und weniger als 20 kg wiegen, steht es als Granulat zur Herstellung einer Suspension (Lösung) zum Einnehmen zur Verfügung.

- Wechseln Sie nicht zwischen den Kautabletten, dem Granulat zur Herstellung einer Suspension (Lösung), 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 möglicherweise 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. 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 Isentress 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 angestregte 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 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)

Bei der Behandlung mit Isentress gab es Berichte über Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche.

Die Häufigkeit von Krebserkrankungen bei Patienten unter Anwendung von Isentress entsprach in klinischen Studien derjenigen, die bei Patienten unter Anwendung von anderen HIV-Behandlungen ohne Isentress auftrat.

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.
- In der Originalverpackung aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten. Das Trockenmittel in der Flasche lassen, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
- 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. 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.), Eisen(III)-oxid und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, 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), 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

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

Eine Packungsgröße ist erhältlich: 1 Flasche mit 60 Tabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

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.

BE

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

BG

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

CZ

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

DK

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

DE

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

LT

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

LU

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

HU

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

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

IS
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

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

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

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

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

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

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

UK
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.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

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 dieselben 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 Einnahme von 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.

Isentress hat diese Wirkungen möglicherweise nicht bei allen Patienten.

Isentress kann eine HIV-Infektion nicht heilen.

Wann soll Isentress angewendet werden?

Isentress wird zur Behandlung der HIV-Infektion bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern, Kleinkindern und Säuglingen ab 4 Wochen 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.

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.

Übertragung von HIV auf andere Personen

Die HIV-Infektion wird über Blutkontakt oder sexuellen Kontakt mit einer HIV-infizierten Person übertragen. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine wirksame antiretrovirale Behandlung verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

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.

Kinder und Jugendliche

Isentress ist nicht für Säuglinge unter 4 Wochen geeignet.

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.

Bitte 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 der Magensäure). 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.
- 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 wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, da es bei Schwangeren nicht untersucht wurde.
- Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder nicht stillen, um die Übertragung von HIV über die Muttermilch zu vermeiden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wie Sie Ihr Baby am besten ernähren können.

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 Kautabletten enthalten Fructose und Sorbitol (Fruchtzucker)

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

Die Süßungsmittel in diesem Arzneimittel können die Zähne schädigen.

Isentress Kautabletten enthalten Aspartam

Isentress Kautabletten enthalten Aspartam, eine Phenylalanin-Quelle. Dies kann für Personen mit der angeborenen Stoffwechselstörung Phenylketonurie schädlich sein.

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.

- **Es ist sehr wichtig, dieses Arzneimittel genau wie verordnet einzunehmen.**
- Die 25-mg-Kautablette hat einen Orangen-Bananen-Geschmack.

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, wieviele Kautabletten Ihr Kind einnehmen soll.

- Ändern Sie nicht die Dosis, brechen Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht ab, und wechseln Sie nicht zwischen den Kautabletten und den 400-mg-Filmtabletten, ohne vorher mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal gesprochen zu haben.

Isentress steht für Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die in der Lage sind, Tabletten zu schlucken, als 400-mg-Filmtabletten zur Verfügung. Für Kleinkinder und Säuglinge ab 4 Wochen, die mindestens 3 kg und weniger als 20 kg wiegen, steht es als Granulat zur Herstellung einer Suspension (Lösung) zum Einnehmen zur Verfügung.

- Wechseln Sie nicht zwischen den Kautabletten, dem Granulat zur Herstellung einer Suspension (Lösung), 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 möglicherweise 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. 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 Isentress 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, 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 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)

Bei der Behandlung mit Isentress gab es Berichte über Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche.

Die Häufigkeit von Krebserkrankungen bei Patienten unter Anwendung von Isentress entsprach in klinischen Studien derjenigen, die bei Patienten unter Anwendung von anderen HIV-Behandlungen ohne Isentress auftrat.

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.
- In der Originalverpackung aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten. Das Trockenmittel in der Flasche lassen, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
- 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. Jede Kautablette enthält 25 mg Raltegravir (als Raltegravir-Kalium).

- Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellose, Sucralose, Saccharin-Natrium, Natriumcitrat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, 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), Crospovidon Typ A, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.), Ethylcellulose 20 cP, Ammoniumhydroxid, Mittelkettige Triglyceride, Ölsäure, Hypromellose 2910/6cP und Macrogol /PEG 400.

Wie Isentress aussieht und Inhalt der Packung

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

Eine Packungsgröße ist erhältlich: 1 Flasche mit 60 Tabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

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.

BE

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

BG

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

CZ

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

DK

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

DE

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

IE

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

LT

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

LU

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

HU

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

IS
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

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

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

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

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

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

UK
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.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 dieselben 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** – am Ende dieser Gebrauchsinformation sind Angaben zur Zubereitung und Gabe des Arzneimittels zu finden

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.

Isentress hat diese Wirkungen möglicherweise nicht bei allen Patienten.

Isentress kann eine HIV-Infektion nicht heilen.

Wann soll Isentress angewendet werden?

Isentress wird zur Behandlung der HIV-Infektion bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern, Kleinkindern und Säuglingen ab 4 Wochen 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,

- 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.

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.

Übertragung von HIV auf andere Personen

Die HIV-Infektion wird über Blutkontakt oder sexuellen Kontakt mit einer HIV-infizierten Person übertragen. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine wirksame antiretrovirale Behandlung verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

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.

Kinder und Jugendliche

Isentress ist nicht für Säuglinge unter 4 Wochen geeignet.

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.

Bitte 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 der Magensäure). 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.
- 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 wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, da es bei Schwangeren nicht untersucht wurde.
- Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder nicht stillen, um die Übertragung von HIV über die Muttermilch zu vermeiden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wie Sie Ihr Baby am besten ernähren können.

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 Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält Fructose, Sorbitol und Sucrose (Fruchtzucker)

Bitte wenden Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt an, wenn Ihnen bekannt ist, dass eine Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern vorliegt.

Die Süßungsmittel in diesem Arzneimittel können die Zähne schädigen.

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.

- **Es ist sehr wichtig, dieses Arzneimittel genau wie verordnet anzuwenden.**
- Bitte beachten Sie die Hinweise der **Hertellungsanleitung** am Ende dieser Gebrauchsinformation für die Zubereitung und Gabe einer Dosis von Isentress Granulat zur Herstellung einer Suspension (Lösung) zum Einnehmen.
- Geben Sie die Suspension Ihrem Kind immer innerhalb von 30 Minuten nach der Zubereitung.

Dosierung

Dosis für Säuglinge und Kleinkinder ab 4 Wochen mit einem Gewicht von mindestens 3 kg:

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, wieviel Ihr Kind davon einnehmen soll.

- 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.

Isentress steht auch für Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die in der Lage sind, Tabletten zu schlucken, als 400-mg-Filmtabletten zur Verfügung. Für Kinder, die mindestens 11 kg wiegen, ist es als Kautabletten verfügbar.

- Wechseln Sie nicht zwischen dem Granulat zur Herstellung einer Suspension (Lösung), den Kautabletten, 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.

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

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

Wenden Sie keine größere Menge an, als mit dem Arzt besprochen. Falls zuviel 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. 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 Isentress 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, 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 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)

Bei der Behandlung mit Isentress gab es Berichte über Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche.

Die Häufigkeit von Krebserkrankungen bei Patienten unter Anwendung von Isentress entsprach in klinischen Studien derjenigen, die bei Patienten unter Anwendung von anderen HIV-Behandlungen ohne Isentress auftrat.

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.

Beachten Sie die Hinweise zur korrekten Entsorgung von Restmengen im Abschnitt Herstellungsanleitung dieser Gebrauchsinformation.

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 Ammoniumglycyrrhizat (Ph.Eur.), Sorbitol (Ph.Eur.) (E420), 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 zur Abgabe von Einzeldosen, zwei 5-ml-Applikationspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und zwei Mischbecher.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

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.

BE

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

BG

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

CZ

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

DK

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

DE

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

LT

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

LU

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

HU

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

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

IS
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

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

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

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

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

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

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

UK
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

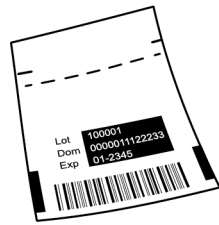
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Herstellungsanleitung

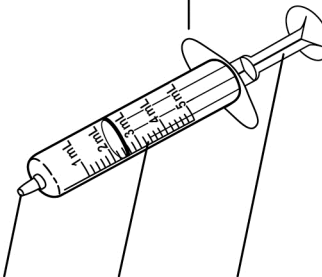
Jede Packung enthält

Mischbecher (2)

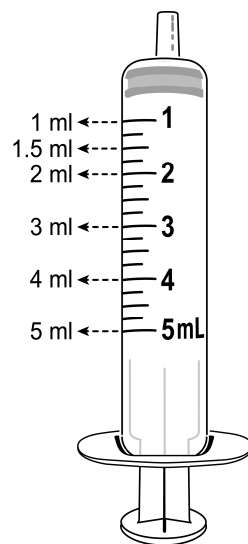
Spritze (2)



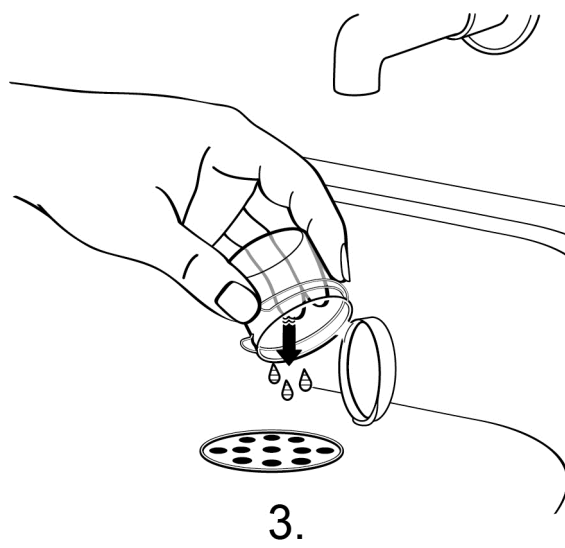
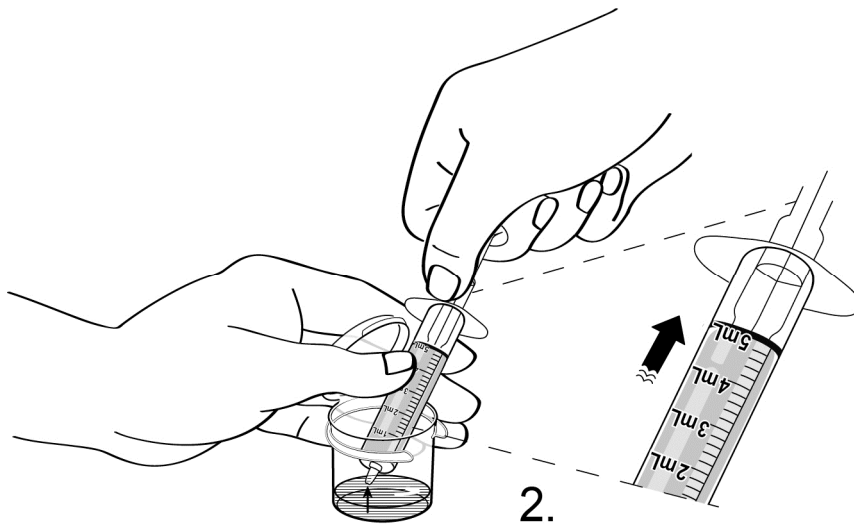
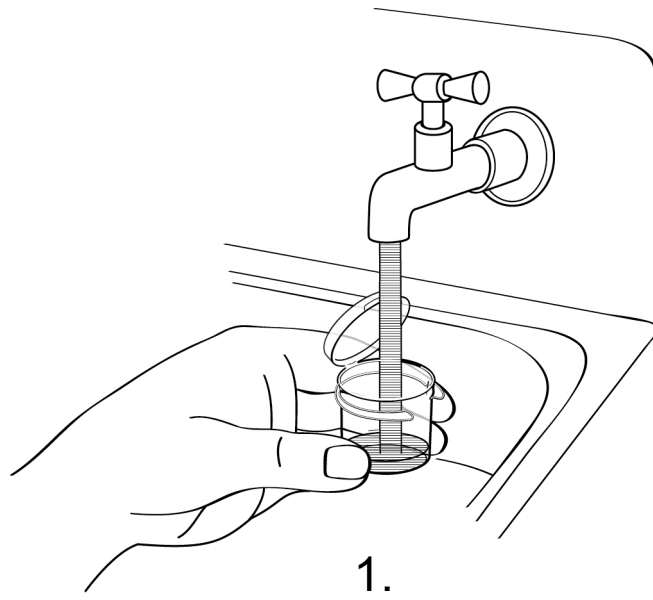
Arzneimittel
(60 Beutel)

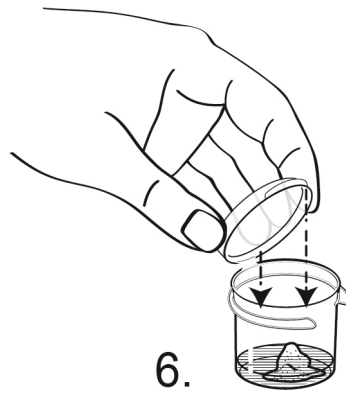
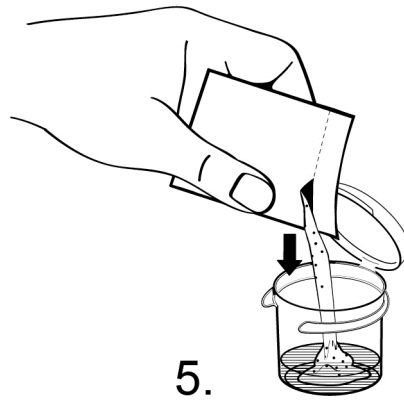
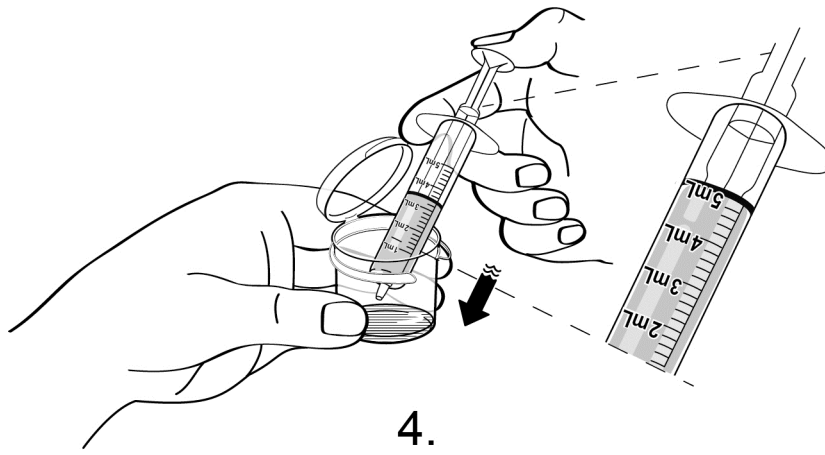


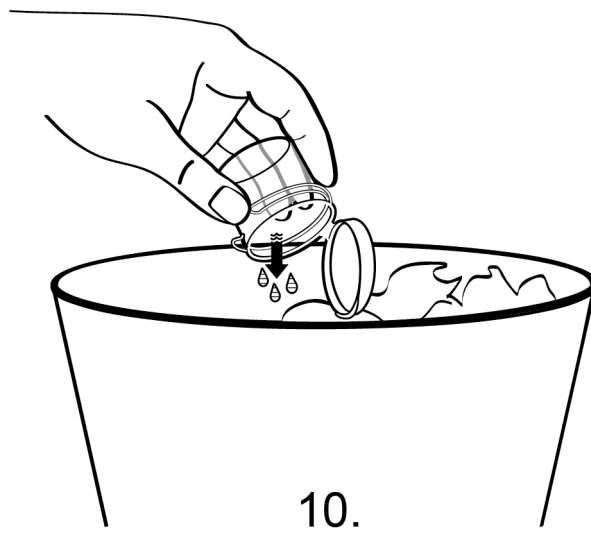
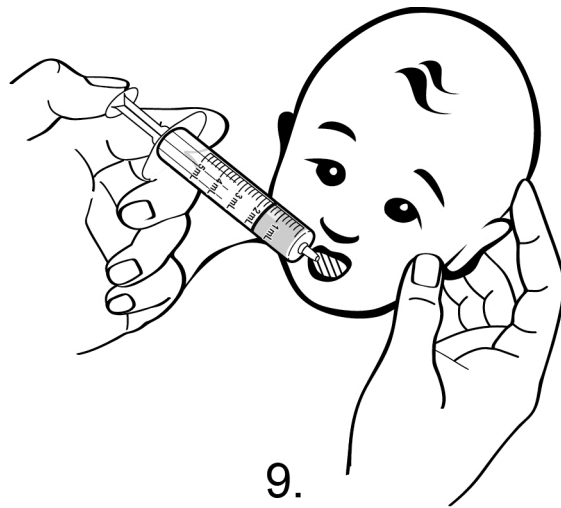
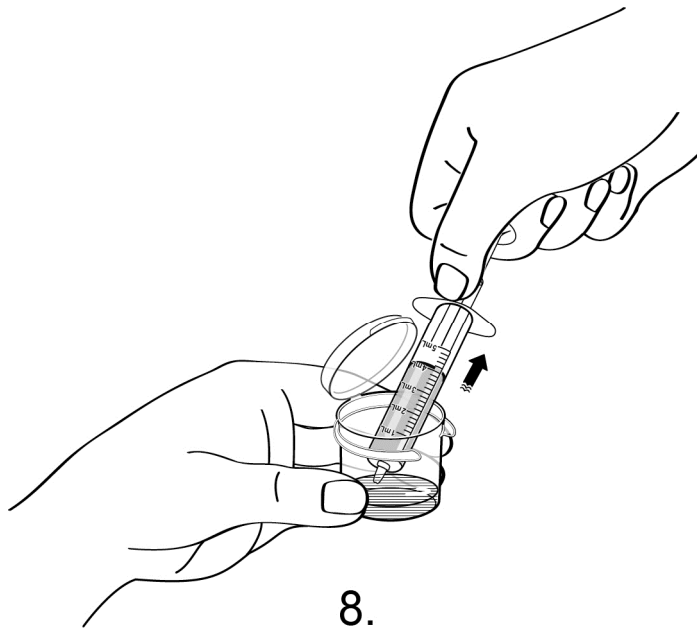
Spitze Zylinder Kolben

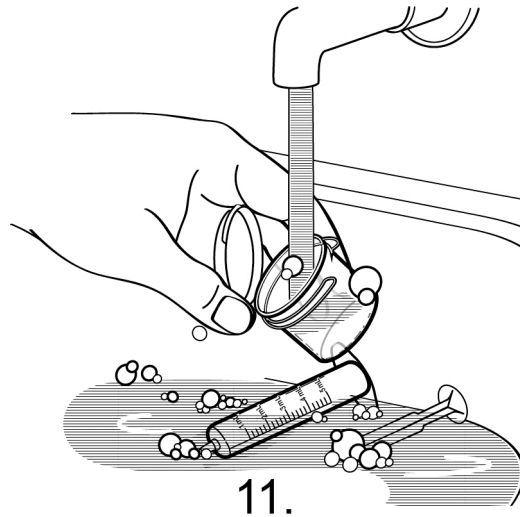


Spritze









Diese Anleitung erklärt, wie eine Dosis Isentress zubereitet und gegeben wird. Bitte geben Sie Ihrem Kind dieses Arzneimittel erst, wenn Sie diese Informationen gelesen und verstanden haben. Der behandelnde Arzt wird die richtige Dosis errechnen, die sich nach Alter und Gewicht Ihres Kindes richtet.

Geben Sie das Arzneimittel immer innerhalb von 30 Minuten nach der Zubereitung.

Inhalt der Packung:

- zwei Mischbecher mit fest schließenden Deckeln – sie können mehrmals verwendet werden
- zwei 5-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (nachfolgend kurz als Spritze bezeichnet) – sie können mehrmals verwendet werden
- 60 Beutel – jeder enthält eine Einzeldosis des Arzneimittels

Sie brauchen für jede Dosis von Isentress:

- einen Mischbecher mit fest schließendem Deckel
- eine Spritze (5 ml)
- einen Beutel mit Arzneimittel
- Trinkwasser (nicht in der Packung enthalten)

Zubereitung des Arzneimittels

1. Füllen Sie Trinkwasser in den Mischbecher
2. Ziehen Sie 5 ml Wasser in die Spritze
 - Halten Sie die Spritze mit der Spitze in das Wasser im Mischbecher
 - Ziehen Sie den Kolben bis zur 5-ml-Markierung heraus
3. Entleeren Sie das restliche Wasser aus dem Mischbecher
4. Geben Sie die 5 ml Wasser aus der Spritze zurück in den Mischbecher. Dazu drücken Sie den Kolben wieder herunter.
5. Öffnen Sie einen Beutel mit Arzneimittel und geben Sie den gesamten Inhalt in den Mischbecher.
6. Schließen Sie den Mischbecher mit dem Deckel. Der Deckel muss einrasten (klicken).
7. Vermischen Sie Arzneimittel und Wasser, indem Sie den Mischbecher etwa 30 bis 60 Sekunden schwenken, aber drehen Sie ihn nicht auf den Kopf. Die Flüssigkeit sollte etwas trüb sein.
8. Öffnen Sie den Mischbecher. Halten Sie die Spitze der Spritze in die Flüssigkeit. **Ziehen Sie den Kolben soweit hoch, bis die Markierung (in ml) für die Dosis erreicht ist, die für Ihr Kind errechnet wurde.**

Gabe des Arzneimittels

9. Um das Arzneimittel Ihrem Kind zu geben, führen Sie die Spritze in den Mund Ihres Kindes in Richtung einer Wange und drücken Sie den Kolben vorsichtig herunter.
 - Geben Sie das Arzneimittel immer innerhalb von 30 Minuten nach der Zubereitung.

Entsorgung übrig gebliebenen Arzneimittels

10. Verwerfen Sie alle im Mischbecher verbliebenen Reste in einem Müllbeutel.

Reinigung von Mischbecher und Spritze

11. Waschen Sie Mischbecher und Spritze unter fließendem warmen Leitungswasser und Spülmittel aus. Spülen Sie mit klarem Wasser gründlich aus und lassen Sie beides an der Luft trocknen. Danach bewahren Sie Mischbecher und Spritze im Karton mit den Beuteln auf.

Wenn Sie weitere Fragen zur Zubereitung oder Gabe von Isentress haben, fragen Sie den behandelnden Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.