



Isentress®

MSD

AMZV

Zusammensetzung

Wirkstoff: Raltegravir.

Hilfsstoffe

Kern: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat, Hypromellose 2208, Poloxamer 407 (enthält 0,01% butyliertes Hydroxytoluol als Antioxidationsmittel, E 321), Natriumstearylfumarat, Magnesiumstearat.

Filmüberzug: Polyvinylalkohol, Titandioxid, Polyethylenglykol 3350, Talkum, rotes Eisenoxid und schwarzes Eisenoxid.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Eine Filmtablette enthält 400 mg Raltegravir als Raltegravir-Kalium.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Isentress ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt zur Behandlung der humanen Immunodefizienz Virus (HIV-1) Infektion bei vorbehandelten Erwachsenen mit gesicherter HIV-1-Replikation unter laufender antiretroviraler Behandlung.

Diese Indikation beruht auf Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten von zwei placebokontrollierten Doppelblindstudien nach einer Behandlungsdauer von 24 Wochen, die an vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden. Es sind bisher keine ausreichenden Erfahrungen bei der Kombination von Isentress mit nur zwei oder weniger anderen Anti-HIV-Präparaten bei vorbehandelten Patienten vorhanden. Patienten in diesen Studien erhielten im Median 4 antiretrovirale Therapien in ihrer optimierten Basistherapie (minimum 1, maximum 7) (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Isentress bei nicht vorbehandelten Erwachsenen oder Kindern wurde nicht untersucht.

Es gibt keine Studienergebnisse, die die Wirkung von Isentress auf die klinische Progression der HIV-1-Infektion aufzeigen.

Die Therapie mit Isentress sollte beim derzeitigen Wissensstand ausschliesslich von Ärzten erstmalig verschrieben werden, die Erfahrung mit der Therapie HIV-infizierter Patienten besitzen.

Dosierung/Anwendung

Die empfohlene Dosierung von Isentress beträgt zweimal täglich 400 mg in oraler Verabreichung; die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Isentress muss im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln verabreicht werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist bisher nicht geprüft worden.

Anwendung bei älteren Patienten

Es liegen eingeschränkte Informationen zur Anwendung bei älteren Patienten vor (siehe Abschnitt «Pharmakokinetik»).

Anwendung bei beeinträchtigter Nierenfunktion

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist keine Dosierungsanpassung erforderlich (siehe Abschnitt «Pharmakokinetik»).

Anwendung bei beeinträchtigter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis moderater Beeinträchtigung der Leberfunktion ist keine Dosierungsanpassung erforderlich. Zur Anwendung bei Patienten mit hochgradiger Leberinsuffizienz liegen derzeit keine Daten vor (siehe Abschnitt «Pharmakokinetik»).

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass die derzeit zur Verfügung stehenden antiretrovirale Therapieoptionen keine Heilwirkung auf HIV haben und die HIV-Übertragung auf andere Personen durch Blut oder sexuellen Kontakt nicht nachweislich verhindern. Angemessene Vorsichtsmassnahmen sind daher weiterhin erforderlich.

Immun-Reaktivierungssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) eine schwere Immundefekt aufweisen, kann das Ausflammen einer entzündlichen Reaktion bei bislang asymptomatischen Infektionen oder Residualinfektionen mit opportunistischen Pathogenen ein schwereres klinisches Bild bzw. eine Verschärfung der Symptome hervorrufen. In der Regel werden derartige Reaktionen innerhalb der ersten Wochen bzw. Monate nach CART-Einleitung beobachtet. Entsprechende Beispiele sind: Zytomegalie-Retinitis, generalisierte und/oder fokale Infektionen durch Mykobakterien sowie Pneumonie durch *Pneumocystis jirovecii* (ältere Bezeichnung: *Pneumocystis carinii*). Allfällige Entzündungssymptome müssen beurteilt und erforderlichenfalls entsprechende Behandlungsmassnahmen eingeleitet werden.

Patienten mit seltenen erblichen Störungen wie Galaktoseintoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption dürfen das Arzneimittel nicht einnehmen.

Interaktionen

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Verabreichung von Isentress mit starken Induktoren der UGT1A1 (z.Bsp. Rifampicin) aufgrund von reduzierten Plasma-Konzentrationen von Raltegravir (siehe Abschnitt «Interaktionen»).

Interaktionen

Auf der Grundlage von *In-vivo*- und *In-vitro*-Studien erfolgt die Elimination von Raltegravir in erster Linie durch Metabolisierung auf einem UGT1A1-vermittelten Glucuronidierungsweg.

Eine Koadministration von Isentress mit Arzneimitteln, die starke UGT1A1-Induktoren sind, beispielsweise Rifampicin (ein Induktor von vielen Arzneimitteln metabolisierenden Enzymen), reduziert die Plasmakonzentrationen von Isentress. Vorsicht ist deshalb geboten bei der Koadministration von Isentress mit Rifampicin oder anderen starken UGT1A1-Induktoren (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Der Einfluss von anderen starken Induktoren von Arzneimitteln metabolisierenden Enzymen, wie z.B. Phenytoin und Phenobarbital, auf UGT1A1 ist nicht bekannt. Andere, weniger starke Induktoren (z.B. Efavirenz, Nevirapin, Rifabutin, Glukokortikoide, Hypericum perforatum, Pioglitazon) können mit der empfohlenen Dosierung von Isentress verwendet werden.

Die Koadministration von Isentress mit Arzneimitteln, deren starke Hemmwirkung auf UGT1A1 bekannt ist (z.B. Atazanavir), erhöht die Plasmaspiegel von Isentress. Es handelt sich dabei allerdings um einen relativ geringfügigen Anstieg; in den klinischen Studien wurde die Kombinationstherapie mit diesen Inhibitoren gut vertragen, so dass keine Dosisanpassung erforderlich war.

Raltegravir dient nicht als Substrat für das Cytochrom-P450-(CYP)-Enzymsystem und bewirkt *in vitro* keine Hemmung ($IC_{50} > 100 \mu M$) von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A. Darüber hinaus bewirkt Raltegravir *in vitro* keine CYP3A4-Induktion. Der geringe Einfluss von Raltegravir auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die *in vivo* dem Abbau durch CYP3A4 unterliegen, wurde im Rahmen einer Midazolam-Interaktionsstudie bestätigt, in der kein bedeutender Einfluss von Raltegravir auf die Pharmakokinetik von Midazolam als empfindlichem CYP3A4-Substrat nachgewiesen werden konnte.

Raltegravir ist kein Inhibitor ($IC_{50} > 50 \mu M$) der untersuchten UDP-Glucuronosyltransferasen (UGTs) UGT1A1 und UGT2B7 und bewirkt keine Hemmung der P-Glykoprotein-vermittelten Transportvorgänge. Auf der Grundlage dieser Daten ist nicht damit zu rechnen, dass Isentress einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln ausübt, die Substrate der genannten Enzyme oder des P-Glyko-

proteins darstellen (z.B. Proteasehemmer, NNRTIs, Methadon, Opiatanalgetika, Statine, Antimykotika vom Azol-Typ, Protonenpumpenhemmer, orale Kontrazeptiva und Arzneimittel gegen erektile Dysfunktion).

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Raltegravir

In Interaktionsstudien hatten Atazanavir, Efavirenz, Ritonavir, Tenofovir und Tipranavir/Ritonavir keinen klinisch bedeutenden Einfluss auf die Pharmakokinetik von Raltegravir. Rifampicin als starker Induktor von Arzneimitteln metabolisierenden Enzymen verursachte einen Rückgang der Trough-Konzentrationen von Raltegravir. Die nachfolgende Tabelle 1 enthält eine nähere Beschreibung der Interaktionen.

Bei gesunden Probanden erhöhte die gleichzeitige Gabe von Isentress und Omeprazol die Raltegravir Plasmaspiegel. Die gleichzeitige Gabe mit Omeprazol erhöhte die Plasmaspiegel um 200–300%. Da der Effekt eines erhöhten gastrischen pH Wertes auf die Absorption von Raltegravir bei HIV infizierten Patienten unbekannt ist, sollte Isentress nur gleichzeitig mit Arzneimitteln die den gastrischen pH erhöhen (z.B. Protonenpumpenhemmer oder H2-Antagonisten) angewendet werden, wenn es unvermeidlich ist. Erste provisorische Analysen der Ergebnisse von Phase III Studien ergeben Hinweise auf eine numerisch erhöhte Rate unerwünschter Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung von Raltegravir und solchen pH erhöhenden Arzneimitteln. Eine präliminäre Analyse von Plasmaspiegeln aus den Phase II und III Studien bei therapieerfahrenen Patienten zeigte einen geringeren Einfluss von pH beeinflussenden Arzneimitteln auf die Plasmaspiegel von Raltegravir verglichen mit der Omeprazolstudie bei gesunden Probanden (durchschnittlich 10 bis 30% Erhöhung bei HIV infizierten Patienten).

Tabelle 1

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Raltegravir

Arzneimittel in Ko-administration	Dosis/Verabreichungsschema des ko-administrierten Arzneimittels	Dosis/Verabreichungsschema von Raltegravir
Atazanavir	400 mg täglich	100 mg Einzeldosis
Atazanavir/Ritonavir	300 mg/100 mg täglich	400 mg zweimal täglich
Efavirenz	600 mg täglich	400 mg Einzeldosis
Omeprazole	20 mg täglich	400 mg Einzeldosis
Rifampicin	600 mg täglich	400 mg Einzeldosis
Ritonavir	100 mg zweimal täglich	400 mg Einzeldosis
Tenofovir	300 mg täglich	400 mg zweimal täglich
Tipranavir/Ritonavir	500 mg/200 mg zweimal täglich	400 mg zweimal täglich

Arzneimittel in Ko-administration	Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) der pharmakokinetischen Parameter von Raltegravir mit/ohne Koadministration eines anderen Arzneimittels; kein Einfluss = 1,00			
	n	C _{max}	AUC	C _{min}
Atazanavir	10	1,53 (1,11; 2,12)	1,72 (1,47; 2,02)	1,95 (1,30; 2,92)
Atazanavir/Ritonavir	10	1,24 (0,87; 1,77)	1,41 (1,12; 1,78)	1,77 (1,39; 2,25)
Efavirenz	9	0,64 (0,41; 0,98)	0,64 (0,52; 0,80)	0,79 (0,49; 1,28)
Omeprazole	14 (10 für AUC)	4,15 (2,82; 6,10)	3,12 (2,13; 4,56)	1,46 (1,10; 1,93)
Rifampicin	9	0,62 (0,37; 1,04)	0,60 (0,39; 0,91)	0,39 (0,30; 0,51)
Ritonavir	10	0,76 (0,55; 1,04)	0,84 (0,70; 1,01)	0,99 (0,70; 1,40)
Tenofovir	9	1,64 (1,16; 2,32)	1,49 (1,15; 1,94)	1,03 (0,73; 1,45)
Tipranavir/Ritonavir	15 (14 für C _{min})	0,82 (0,46; 1,46)	0,76 (0,49; 1,19)	0,45 (0,31; 0,66)

Einfluss von Raltegravir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In Interaktionsstudien hatte Raltegravir keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lamivudin, Tenofovir und Midazolam. In einer Interaktionsstudie mit Mehrfachdosen erreichten AUC und Trough-Konzentrationen von Tenofovir bei Koadministration mit Raltegravir 90% bzw. 87% der entsprechenden Werte bei Tenofovir-Monotherapie. In einer weiteren Interaktionsstudie belief sich die AUC von Midazolam bei Koadministration auf 92% des entsprechenden Wertes bei einer Midazolam-Monotherapie. Im Rahmen einer Phase-II-Studie war die Pharmakokinetik von Lamivudin bei Patienten, die Lamivudin in Kombination mit Raltegravir oder mit Efavirenz erhielten, vergleichbar.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine angemessenen Daten zur Anwendung von Raltegravir in der Schwangerschaft vor. In Tierstudien wurden reproduktionstoxische Wirkungen festgestellt (siehe «Präklinische Daten»). Das potenzielle Risiko beim Menschen ist nicht bekannt. Isentress sollte daher in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie (Antiretroviral Pregnancy Registry)

Zur Überwachung der maternalen bzw. fetalen Outcomes von schwangeren Patientinnen unter Isentress wurde ein Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie eingerichtet. Die Ärzte sind aufgefordert, Patientinnen gegebenenfalls in dieses Register einzutragen.

Stillzeit

Über die Ausscheidung von Raltegravir in der Muttermilch ist nichts bekannt; bei lactierenden Ratten geht Raltegravir jedoch in die Milch über. Bei Tagesdosen von 600 mg/kg betragen die mittleren Wirkstoffkonzentrationen in der Milch das Dreifache der Konzentration im mütterlichen Plasma. Unter der Behandlung mit Isentress wird daher vom Stillen abgeraten. Darüber hinaus sollten HIV-infizierte Mütter nicht stillen, um das Risiko einer postnatalen HIV-Übertragung zu vermeiden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Isentress kann bei manchen Patienten die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen beeinflussen. Die Patienten müssen darüber informiert sein, dass unter Isentress über Schwindelgefühl berichtet wurde (siehe Abschnitt «Unerwünschte Wirkungen»).

Unerwünschte Wirkungen

Vorbehandelte Patienten

Die Beurteilung der Sicherheit von Isentress bei vorbehandelten Patienten basiert auf den gepoolten Sicherheitsdaten der randomisierten klinischen Studien P005, P018 und P019, die an 507 Patienten unter der empfohlenen Dosierung von 400 mg Isentress zweimal täglich in Kombination mit der optimierten Basistherapie (OBT) gewonnen wurden, gegenüber 282 Patienten, die zur OBT ein Placebo erhielten. Die gesamte Beobachtungszeit während der doppelblinden Behandlung belief sich auf 332,2 Patientenjahre in der Gruppe mit Isentress 400 mg b.i.d. und auf 150,2 Patientenjahre in der Placebogruppe.

Bei den Patienten im Behandlungsarm mit Isentress 400 mg zweimal täglich + OBT bzw. im Vergleichsarm mit Placebo + OBT traten laut der gepoolten Analyse der klinischen Studien P005, P018 und P019 folgende unerwünschte Reaktionen unabhängig von ihrer Stärke und Kausalität am häufigsten auf (>10% in beiden Gruppen): Durchfall bei 16,6% bzw. 19,5%, Übelkeit bei 9,9% bzw. 14,2%, Kopfschmerz bei 9,7% bzw. 11,7%, Fieber bei 4,9% bzw. 10,3% der Patienten. In dieser gepoolten Analyse betragen die Abbrecherraten aufgrund unerwünschter Reaktionen 2,0% bei den Patienten unter Isentress + OBT und 1,4% bei den Patienten unter Placebo + OBT.

Die unten aufgeführten klinischen unerwünschten Reaktionen wurden von Studienärzten als moderat bis schwer in ihrer Ausprägung und in Zusammenhang mit irgend einem Arzneimittel des Behandlungsregimens eingestuft (Isentress/Placebo allein oder in Kombination mit OBT, oder OBT allein): Klinisch relevante unerwünschte Reaktionen mittlerer bis schwerer Ausprägung, die laut der gepoolten Analyse bei $\geq 2\%$ der vorbehandelten Patienten im Behandlungsarm mit Isentress 400 mg + OBT (N= 507) bzw. im Vergleichsarm mit Placebo + OBT (N= 282) auftraten, waren Durchfall (3,7% bzw. 4,6%), Übelkeit (2,2% bzw. 3,2%) und Kopfschmerz (2,4% bzw. 1,4%).

Unerwünschte Reaktionen, die bei weniger als 2% der vorbehandelten Patienten (N= 507) unter Isentress + OBT in mittlerer bis schwerer Ausprägung auftraten, sind im Anschluss nach Organklassen aufgelistet.

Die Häufigkeiten sind definiert als häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Allgemeine Störungen

Gelegentlich: Gewichtszunahme.

Funktionsstörungen des Herzens

Gelegentlich: Myokardinfarkt, Palpitationen, ventrikuläre Extrasystolen.

Störungen des Blut- und Lymphsystems

Gelegentlich: Anämie, makrozytäre Anämie, Neutropenie.

Störungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl.

Gelegentlich: periphere Neuropathie, Allodynie, Neuropathie, Parästhesie, Polyneuropathie, Somnolenz, Spannungskopfschmerz.

Augenleiden

Gelegentlich: Sehstörungen.

Funktionsstörungen des Ohrs und Innenohrs

Gelegentlich: Schwindel.

Respiratorische, thorakale und mediastinale Funktionsstörungen

Gelegentlich: Nasenbluten.

Gastrointestinale Beschwerden

Häufig: Bauchschmerz.

Gelegentlich: Erbrechen, Blähbauch, Schmerzen im Oberbauch, Obstipation, gastrointestinale Schmerzen, abdominale Beschwerden, Dyspepsie, Flatulenz, Gastritis, gastro-ösophageale Refluxerkrankung, Glossitis.

Funktionsstörungen der Nieren und ableitenden Harnwege

Gelegentlich: toxische Nephropathie, nephrotisches Syndrom, Nykturie, Pollakisurie, Niereninsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz, beeinträchtigte Nierenfunktion, renale tubuläre Nekrose.

Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: erworbene Lipodystrophie, Hautausschlag, Hyperhidrose, akneiforme Dermatitis, Erythem, Fettatrophie, Lipatrophie, nächtliche Schweissausbrüche, Pruritus, makulöse Effloreszenzen, makulopapulöse Effloreszenzen, Xerodermie.

Funktionsstörungen des Bewegungsapparats, des Bindegewebes und der Knochen

Gelegentlich: Schmerzen in den Extremitäten, Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Schmerzen im Bewegungsapparat, Myositis, Muskelatrophie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Diabetes mellitus, Fettumverteilungsstörung, Stammfettsucht, Dyslipidämie, Gesichtsatrophie, Hyperlactacidämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie, gesteigerter Appetit, Lipomatosis.

Infektionen bzw. Infestationen

Gelegentlich: Cellulitis, Herpes simplex.

Allgemeine Störungen

Häufig: Kraftlosigkeit, Erschöpfung.

Gelegentlich: Fieber, Beschwerden im Brustkorb, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Reizbarkeit.

Störungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel, Überempfindlichkeit.

Funktionsstörungen der Leber und der Galle

Gelegentlich: Hepatitis, Hepatomegalie, Hyperbilirubinämie.

Funktionsstörungen der Fortpflanzungsorgane und der Brust

Gelegentlich: erektile Dysfunktion, Gynäkomastie.

Psychiatrische Störungen

Gelegentlich: Depression, Insomnie, abnormes Träumen, Angstzustände.

Schwerwiegende Ereignisse

Arzneimittelbedingte

Die nachfolgend aufgeführten schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen wurden aus den klinischen Studien P005, P018 und P019 gemeldet: Myokardinfarkt, Neutropenie, Anämie, Gastritis, Hepatitis, toxische Nephropathie, und Niereninsuffizienz und Überempfindlichkeit (Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 2 Patienten unter Isentress beobachtet; die Behandlung wurde unterbrochen und bei Wiederaufnahme konnten die Patienten das Arzneimittel wieder einnehmen).

Unabhängig von der Kausalität

Krebs wurde bei vorbehandelten Patienten festgestellt, die Isentress zusätzlich zu ihrer OBT erhielten. Ungefähr die Hälfte dieser Fälle waren Rezidive. Krebsarten und Inzidenzen der einzelnen Krebsarten entsprachen den Erwartungen für eine stark immundefiziente Population (viele Patienten hatten CD4-Konzentrationen unter 50 Zellen/mm³; bei den meisten war bereits zuvor eine AIDS-Erkrankung diagnostiziert worden). Zu den aufgetretenen Krebsarten gehörten Kaposi-Sarkom, Lymphom, squamöses Karzinom, Leberzellkarzinom und Analkarzinom. Die meisten Patienten wiesen anderweitige Risikofaktoren für Krebs auf, z.B. Tabakkonsum, Papillomavirus oder eine aktive Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus. Der Zusammenhang zwischen diesen Krebsdiagnosen und der Isentressbehandlung ist nicht geklärt.

Patienten mit Koinfektion durch Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Viren

In die Phase-III-Studien konnten auch Patienten mit chronischer (jedoch nicht akuter) aktiver Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion (N= 113/699 bzw. 16,2%) eingeschlossen werden, sofern die Baseline-Werte der Leberfunktionstests nicht über dem Fünffachen der oberen Normbereichsgrenze lagen. Im Allgemeinen ergab sich für Isentress bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie bei Patienten ohne Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion, obwohl in der Untergruppe mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion in beiden Behandlungsarmen häufiger auffällige AST- und ALT-Werte beobachtet wurden.

Kreatin-Kinase Laborwertveränderungen vom Grad 3–4 wurden bei Patienten beobachtet, die mit Isentress behandelt wurden (siehe Tabelle 2). Über Myopathie und Rhabdomyolyse wurde berichtet; die Kausalität zwischen diesen Ereignissen und Isentress ist jedoch nicht bekannt. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Myopathie oder Rhabdomyolyse, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die solche Wirkungen haben können.

Laborauffälligkeiten

In Tabelle 2 sind ausgewählte Laborauffälligkeiten vom Grad 3–4 dargestellt, die bei $\geq 2\%$ der vorbehandelten Patienten in den klinischen Studien P005, P018 und P019 eine Verschlechterung gegenüber Baseline darstellen.

Tabelle 2

Ausgewählte Laborauffälligkeiten vom Grad 3–4 bei $\geq 2\%$ der vorbehandelten Patienten

Laborparameter (Einheit)	Grenzwert	Isentress ¹ (N= 507)	Placebo ¹ (N= 282)
Biochemische Blutparameter			
Gesamtbilirubin im Serum (mg/dl)			
Grad 3	2,6–5,0x ULN	3,2%	2,5%
Grad 4	>5,0x ULN	0,8%	0,0%
Serum-Aspartataminotransferase (IE/l)			
Grad 3	5,1–10,0x ULN	2,2%	2,1%
Grad 4	>10,0x ULN	0,4%	0,7%
Serum-Alaninaminotransferase (IE/l)			
Grad 3	5,1–10,0x ULN	3,0%	1,4%
Grad 4	>10,0x ULN	0,6%	1,1%
Serum-Pankreas Amylase (IE/l)			
Grad 3	2,1–5,0x ULN	3,6%	2,1%
Grad 4	>5,0x ULN	0,2%	0,0%
Serum-Lipase (IE/l)			
Grad 3	3,1–5,0x ULN	0,6%	0,4%
Grad 4	>5,0x ULN	0,2%	0,0%
Serum-Kreatin-Kinase (IE/l)			
Grad 3	10,0–19,9x ULN	2,4%	1,8%
Grad 4	>20,0x ULN	2,2%	0,7%

¹ Isentress 400 mg und Placebo wurden jeweils mit der optimierten Basistherapie (OBT) verabreicht. ULN = obere Normbereichsgrenze.

Überdosierung

Zur Behandlung einer Überdosierung mit Isentress liegen keine spezifischen Angaben vor. Aus Phase-I-Studien gingen bei Einzeldosen von 1600 mg und Mehrfachdosen von 800 mg b.i.d. keine Hinweise auf Toxizität hervor. In Phase-II/III-Studien wurden gelegentliche Dosen von 1800 mg täglich ohne Anzeichen von Toxizität verabreicht. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten wird Raltegravir in Dosen bis 800 mg b.i.d. und bei gleichzeitiger Verabreichung mit Arzneimitteln, die eine 50–70%ige Steigerung der Exposition bewirken (z.B. Tenofovir und Atazanavir) offensichtlich gut vertragen. Raltegravir wies eine grosse therapeutische Breite auf, daher besteht nur ein eingeschränktes Potenzial für Toxizität durch Überdosierung.

Im Falle einer Überdosierung sind die üblichen unterstützenden Massnahmen zu ergreifen, z.B. Entfernung des noch nicht resorbierten Arzneimittels aus dem Gastrointestinaltrakt, klinische Überwachung (einschliesslich Herzstromkurve); erforderlichenfalls ist eine unterstützende Therapie einzuleiten. In welchem Umfang Isentress dialysierbar ist, ist bislang nicht bekannt.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: J05AX08

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

Wirkungsmechanismus

Raltegravir hemmt die katalytische Aktivität der HIV-Integrase, die als HIV-kodiertes Enzym für die Virusreplikation benötigt wird. Die Integrasehemmung verhindert die kovalente Insertion (Integration) des HIV-Genoms in das Wirtszellgenom während der Frühphase der Infektion. Werden HIV-Genome nicht integriert, können keine neuen infektiösen Viruspartikel gebildet werden; mit der Hemmung der Genomintegration wird daher die Ausbreitung der Virusinfektion verhindert. Die humanen Phosphoryltransferasen, einschliesslich der DNA-Polymerasen α , β und γ , erfuhren durch Raltegravir keine signifikante Hemmung.

Antivirale Aktivität *in vitro*

In humanen T-Lymphozytenkulturen, die mit der Zelllinien-adaptierten HIV-1-Variante H9IIIB infiziert waren, bewirkte Raltegravir in Konzentrationen von 31 ± 20 nM eine 95%ige Hemmung (IC₉₅) der Virusausbreitung gegenüber einer entsprechend infizierten, unbehandelten Kultur. Darüber hinaus hemmte Raltegravir in Konzentrationen von 6 bis 50 nM zu 95% die Virusausbreitung in Kulturen mitogenaktivierter humaner peripherer mononukleärer Blutzellen, die mit unterschiedlichen klinischen HIV-1-Primärisolaten infiziert waren, darunter auch mit Isolaten, die gegenüber Hemmern der reversen Transkriptase und Proteaseinhibitoren resistent waren. Raltegravir hemmte ausserdem im Test mit CEMx174-Zellen die Replikation eines HIV-2-Isolats (IC₉₅ = 6 nM). Eine additive bis synergistische antiretrovirale Aktivität war feststellbar, wenn mit der HIV-1-Variante H9IIIB infizierte humane T-Lymphozyten inkubiert wurden mit Raltegravir in Kombination mit nukleosidanalogen Hemmern der reversen Transkriptase (Zidovudin, Zalcitabin, Stavudin, Abacavir, Tenofovir, Didanosin oder Lamivudin), in Kombination mit nichtnukleosidischen Hemmern der reversen Transkriptase (Efavirenz, Nevirapin oder Delavirdin), in Kombination mit Proteasehemmern (Indinavir, Saquinavir, Ritonavir, Amprenavir, Lopinavir, Nelfinavir oder Atazanavir) oder in Kombination mit dem Fusionsinhibitor Enfuvirtid.

Resistenz

Zu den beobachteten Mutationen der HIV-1-Integrase, die mit verantwortlich für eine Resistenz gegen Raltegravir waren und entweder *in vitro* oder bei mit Raltegravir behandelten Patienten aufgetreten waren, gehörten in der Regel eine Substitution entweder an Q148 (durch H, K oder R) oder an N155 (durch H) plus eine bis mehrere weitere Mutationen (z.B. L74I/M, E92Q, E138A/K, G140A/S oder V151I). Die Substitution an Y143C/H/R ist ein weiterer Weg, der zur Resistenz gegen Raltegravir führt.

Rekombinante Viren mit einzelner Primärmutation (Q148H, K oder R, oder N155H) zeigten *in vitro* eine herabgesetzte Replikationsfähigkeit und eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Raltegravir. Sekundärmutationen führten zu einer weiteren Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Raltegravir und verhielten sich manchmal wie kompensatorische Mutationen für die virale Replikationsfähigkeit.

Kardiale Elektrophysiologie

In einer randomisierten, placebokontrollierten Crossover-Studie wurde 31 gesunden Probanden eine orale, supratherapeutische Einzeldosis Isentress von 1600 mg sowie ein Placebo verabreicht. Auswirkungen auf das QTc-Intervall wurden dabei nicht festgestellt. Die Plasma-Konzentrationsspitzen von Raltegravir betragen ungefähr das Vierfache gegenüber denen nach Verabreichung einer Dosis von 400 mg.

Klinische Wirksamkeit

Die Evidenz für die Wirksamkeit von Isentress stützt sich auf die Analysen der 24-Wochen-Daten aus den beiden laufenden randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studien BENCHMRK 1 (Protokoll 018) und BENCHMRK 2 (Protokoll 019) an erwachsenen, antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion. Diese Ergebnisse für die Wirksamkeit wurden unterstützt durch die 48-Wochen-Analyse der beiden randomisierten, doppelblinden und kontrollierten Dosisfindungsstudien Protokoll 005 an antiretroviral vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten und Protokoll 004 an antiretroviral naiven HIV-1-infizierten Patienten.

Wirksamkeit von Isentress bei vorbehandelten Patienten

Bei BENCHMRK 1 und BENCHMRK 2 handelt es sich um zwei multizentrische, doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Phase-III-Studien zur Beurteilung der Sicherheit und der antiretroviralen Wirksamkeit von Isentress 400 mg b.i.d. bei HIV-1-infizierten Patienten ab 16 Jahren mit gesicherter Resistenz gegenüber jeweils mindestens 1 Wirkstoff aus 3 verschiedenen Klassen antiretroviraler Arzneimittel (NRTIs, NNRTIs, PIs). Isentress in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (OBT) wurde gegen eine Kontrollgruppe verglichen, die ausschliesslich die optimierte Basistherapie erhielt. Die OBT für jeden Patienten wurde durch den Prüfarzt vor der Randomisierung anhand der jeweiligen Krankengeschichte sowie der bei Baseline durchgeführten genotypischen und phänotypischen Resistenztests bestimmt. Bestätigt wird die Wirksamkeit zudem durch Langzeit-Daten für Isentress bei vorbehandelten Patienten über bis zu 48 Wochen aus der randomisierten, doppelblinden und kontrollierten Dosisfindungsstudie Protokoll 005 zur Beurteilung von Isentress in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (OBT) gegenüber optimierter Basistherapie alleine.

Demografische Merkmale (Geschlecht, Alter und ethnische Zugehörigkeit) sowie Baseline-Werte waren bei den Patienten unter Isentress 400 mg b.i.d. und bei den Patienten der Placebogruppen vergleichbar. Die Patienten in den Studien BENCHMRK 1 und BENCHMRK 2 waren zuvor in median 10 Jahren mit median 12 antiretroviralen Arzneimitteln behandelt worden; ca. 17% der Patienten wiesen eine Koinfektion mit Hepatitis B (8%), Hepatitis C (8%) oder beiden (1%) auf. Die Patienten der Protokoll-005-Stu-

die waren zuvor in median 10 Jahren mit median 12 antiretroviralen Arzneimitteln behandelt worden.

Tabelle 3 fasst die prognostisch relevanten Faktoren bei Baseline für den Behandlungsarm mit Isentress 400 mg b.i.d. und den Kontrollarm zusammen.

Tabelle 3

Merkmale der optimierten Basistherapie bei Baseline

		BENCHMRK 1 und 2 gepoolt	
		Isentress 400 mg b.i.d. + OBT (N= 462) n (%)	Placebo + OBT (N= 237) n (%)
Anzahl ARTs in OBT	Median (Min., Max.)	4,0 (1 bis 7)	4,0 (2 bis 7)
Anzahl aktiver PI in OBT gemäss phänotypischer Resistenzbestimmung ¹			
0		166 (35,9)	97 (40,9)
1 oder mehr		278 (60,2)	137 (57,8)
Phänotypischer Empfindlichkeitsscore (Phenotypic Sensitivity Score, PSS) ²			
0		67 (14,5)	44 (18,6)
1		145 (31,4)	71 (30,0)
2		142 (30,7)	66 (27,8)
3 oder mehr		85 (18,4)	48 (20,3)
Genotypischer Empfindlichkeitsscore (Genotypic Sensitivity Score, GSS) ²			
0		115 (24,9)	65 (27,4)
1		178 (38,5)	96 (40,5)
2		111 (24,0)	49 (20,7)
3 oder mehr		51 (11,0)	23 (9,7)
		Protokoll 005	
		Isentress 400 mg b.i.d. + OBT (N= 45) n (%)	Placebo + OBT (N= 45) n (%)
Anzahl ARTs in OBT	Median (Min., Max.)	4,0 (3 bis 7)	4,0 (3 bis 7)
Anzahl aktiver PI in OBT gemäss phänotypischer Resistenzbestimmung ¹			
0		42 (93,3)	37 (82,2)
1 oder mehr		3 (6,7)	7 (15,6)
Phänotypischer Empfindlichkeitsscore (Phenotypic Sensitivity Score, PSS) ²			
0		22 (48,9)	13 (28,9)
1		13 (28,9)	13 (28,9)
2		8 (17,8)	11 (24,4)
3 oder mehr		2 (4,4)	7 (15,6)
Genotypischer Empfindlichkeitsscore (Genotypic Sensitivity Score, GSS) ²			
0		32 (71,1)	23 (51,1)
1		10 (22,2)	10 (22,2)
2		1 (2,2)	8 (17,8)
3 oder mehr		2 (4,4)	4 (8,9)

¹ Darunavir im Rahmen der OBT bei Darunavir-naiven Patienten wurde als ein aktiver PI eingestuft.

² Der phänotypische Empfindlichkeitsscore (PSS) bzw. der genotypische Empfindlichkeitsscore (GSS) waren definiert als die Gesamtzahl der oralen ARTs in der OBT, gegenüber denen das Virusisolat des Patienten gemäss der phänotypischen bzw. genotypischen Resistenztests eine phänotypische bzw. genotypische Empfindlichkeit zeigte. Enfuvirtid im Rahmen der OBT bei Enfuvirtid-naiven Patienten wurde für den GSS bzw. den PSS als ein aktives Arzneimittel innerhalb der OBT eingestuft. Entsprechend wurde Darunavir im Rahmen der OBT bei Darunavir-naiven Patienten als eine aktive OBT-Komponente eingestuft. N = Anzahl Patienten in jeder Behandlungsgruppe.

Bemerkung: Isentress und Placebo wurden zusammen mit Optimized Background Therapy (OBT) verabreicht.

n (%) = Anzahl (Prozent) der Patienten in jeder Unterkategorie.

Ergebnisse der 24-Wochen-Analysen

Die 24-Wochen-Outcomes aus den gepoolten Daten der Studien BENCHMRK 1 und BENCHMRK 2 für Patienten unter der empfohlenen Isentress-Dosis von 400 mg b.i.d. sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Daten für die Wirksamkeit stammten von den 699 Patienten, die im Rahmen der gepoolten Studien BENCHMRK 1 und BENCHMRK 2 randomisiert und behandelt wurden. Von insgesamt 178 randomisierten und behandelten Patienten in der Protokoll-005-Studie erhielten 133 Isentress (43, 45 bzw. 45 Patienten in den Behandlungsarmen mit 200, 400 und 600 mg b.i.d.), 45 Patienten erhielten Placebo.

Tabelle 4

Ergebnisse für die Wirksamkeit nach Woche 24

		BENCHMRK 1 und 2 gepoolt	
Baseline-Werte			
Plasma-HIV-RNA, Median (Bereich), log ₁₀ Kopien/ml		4,7 (2 bis 6)	

		BENCHMRK 1 und 2 gepoolt		
Baseline-Werte				
CD4-Zahl, Median (Bereich), Zellen/mm ³		120 (0 bis 792)		
Ergebnisse nach Woche 24	Isentress 400 mg b.i.d. (N= 462)	Placebo (N= 237)	Behandlungsunterschied	
Patienten mit HIV-RNA <400 Kopien/ml ¹	347 (75,3) (71,1; 79,1)	95 (40,1) (33,8; 46,6)	35,2 (27,7; 42,4)*	
Patienten mit HIV-RNA <50 Kopien/ml ¹	289 (62,7) (58,1; 67,1)	80 (33,8) (27,8; 40,2)	28,9 (21,3; 36,2)*	
Patienten mit HIV-RNA-Rückgang um mehr als 1 log ₁₀ oder mit HIV-RNA <400 Kopien/ml ¹	371 (80,5) (76,6; 84,0)	105 (44,3) (37,9; 50,9)	36,2 (28,8; 43,3)*	
Mittlere HIV-RNA-Änderung gegenüber Baseline (log ₁₀ Kopien/ml) ^{2, 3}	-1,82 (-1,91; -1,72)	-0,87 (-1,00; -0,73)	-0,95 (-1,22; -0,78)**	
Mittlere Änderung der CD4-Zahl gegenüber Baseline (Zellen/mm ³) ²	84 (75, 93)	37 (27, 46)	47 (34, 60)**	

		Protokoll 005		
Baseline-Werte				
Plasma-HIV-RNA, Median (Bereich), log ₁₀ Kopien/ml		4,7 (3,5 bis 5,9)		
CD4-Zahl, Median (Bereich), Zellen/mm ³		213 (30 bis 1153)		
Ergebnisse nach Woche 24	Isentress 400 mg b.i.d. (N= 45)	Placebo (N= 45)	Behandlungsunterschied	
Patienten mit HIV-RNA <400 Kopien/ml ¹	32 (71,1) (55,7; 83,6)	7 (15,6) (6,5; 29,5)	55,6 (36,5; 70,2)*	
Patienten mit HIV-RNA-Rückgang um mehr als 1 log ₁₀ oder mit HIV-RNA <400 Kopien/ml ¹	25 (55,6) (40,0; 70,4)	6 (13,3) (5,1; 26,8)	42,2 (23,4; 58,4)*	
Patienten mit HIV-RNA-Rückgang um mehr als 1 log ₁₀ oder mit HIV-RNA <400 Kopien/ml ¹	36 (80,0) (65,4; 90,4)	8 (17,8) (8,0; 32,1)	62,2 (43,5; 75,8)*	
Mittlere HIV-RNA-Änderung gegenüber Baseline (log ₁₀ Kopien/ml) ^{2, 3}	-1,87 (-2,16; -1,58)	-0,35 (-0,61; -0,09)	-1,52 (-1,90; -1,14)#	
Mittlere Änderung der CD4-Zahl gegenüber Baseline (Zellen/mm ³) ²	113 (76, 150)	5 (-10, 21)	107 (68, 147)#	

¹ Vorzeitiger 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.

² Vortrag der Baseline-Werte bei virologischem Nichtansprechen, ohne Berücksichtigung anderer fehlender Werte. Aufgeführt sind die durchschnittlichen Veränderungen sowie das entsprechende 95%-Konfidenzintervall.

³ Die beobachtete mittlere Änderung gegenüber Baseline, ausgedrückt als log₁₀ der Plasma-HIV-RNA-Werte für jede Gruppe, wurde errechnet unter Anwendung der üblichen Zuordnungen (bei Signaldetektion wurden HIV-RNA-Werte von <400 Kopien/ml ersetzt durch 400 Kopien/ml, bei ausbleibender Signaldetektion durch 200 Kopien/ml).

* P-Wert <0,001; bezogen auf logistische, für prognostische Faktoren korrigierte Regressionsmodelle.

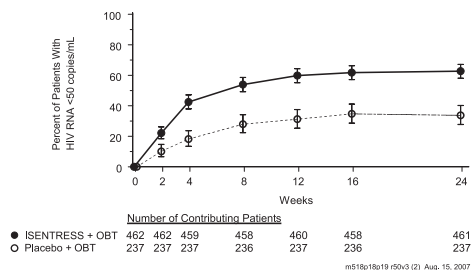
** P-Wert <0,001; bezogen auf lineare, für prognostische Faktoren korrigierte Regressionsmodelle.

P-Wert <0,001; bezogen auf nichtparametrische Rangtests nach Mann-Whitney-Wilcoxon.

Der prozentuale Anteil (95%-Vertrauensintervall) der Patienten, die im Verlauf der Studien BENCHMARK 1 und 2 (gepoolte Daten) HIV-RNA-Werte von <50 Kopien/ml erreichten, ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1

Anteil Patienten mit HIV-RNA <50 Kopien/ml (95%-Konfidenzintervall) im Zeitverlauf



Ergebnisse der genotypischen bzw. phänotypischen virologischen Resistenzbestimmungen bei Baseline
Das virologische Ansprechen in Woche 24 der Studien BENCHMARK 1 und 2 (gepoolte Daten) ist entsprechend dem geno- bzw. phänotypischen Empfindlichkeitsscore bei Baseline in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5

Virologisches Ansprechen in Woche 24 nach dem geno-/phänotypischen Empfindlichkeitsscore bei Baseline

BENCHMARK 1 und 2 gepoolt	Isentress 400 mg b.i.d. + OBT (N= 448)	Prozent mit vorgetragenen Werten bei virologischem Nichtansprechen)	Prozent mit HIV-RNA <400 Kopien/ml nach Woche 24	Prozent mit HIV-RNA <50 Kopien/ml nach Woche 24
(Ansatz mit vorgetragenen Werten bei virologischem Nichtansprechen)	n	24		

Phänotypischer Empfindlichkeitsscore (Phenotypic Sensitivity Score, PSS) ¹	0	1	2	3 oder mehr
Prozent mit vorgetragenen Werten bei virologischem Nichtansprechen)	62	143	140	81
Prozent mit HIV-RNA <400 Kopien/ml nach Woche 24	57	77	87	79
Prozent mit HIV-RNA <50 Kopien/ml nach Woche 24	47	65	71	65

Genotypischer Empfindlichkeitsscore (Genotypic Sensitivity Score, GSS) ¹	0	1	2	3 oder mehr
Prozent mit vorgetragenen Werten bei virologischem Nichtansprechen)	111	173	108	49
Prozent mit HIV-RNA <400 Kopien/ml nach Woche 24	55	84	89	76
Prozent mit HIV-RNA <50 Kopien/ml nach Woche 24	44	71	75	61,2

¹ Der phänotypische Empfindlichkeitsscore (PSS) bzw. der genotypische Empfindlichkeitsscore (GSS) waren definiert als die Gesamtzahl der oralen ARTs in der OBT, gegenüber denen das Virusisolat eines Patienten gemäss der phänotypischen bzw. genotypischen Resistenztests eine phänotypische bzw. genotypische Empfindlichkeit zeigte. Entfuvirtid im Rahmen der OBT bei Enfuvirtid-naiven Patienten wurde für GSS bzw. PSS als ein aktives Arzneimittel innerhalb der OBT eingestuft. Entsprechend wurde Darunavir im Rahmen der OBT bei Darunavir-naiven Patienten als ein aktives OBT-Arzneimittel eingestuft.

Langzeit-Ergebnisse

Darüber hinaus liegen aus der Protokoll-005-Studie unterstützende Langzeitdaten zur Wirksamkeit von Isentress 400 mg b.i.d. bei vorbehandelten Patienten über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen vor. Über 48 Behandlungswochen konnten 64% (28 von 44) der Patienten unter Isentress 400 mg b.i.d. HIV-1-RNA-Werte von <400 Kopien/ml aufrechterhalten, 46% (20 von 44) ausserdem HIV-RNA-Werte von <50 Kopien/ml.

Pharmakokinetik

Absorption

Raltegravir wird rasch resorbiert, mit einer T_{max} von ca. 3 Stunden ab Nüchternverabreichung. AUC und C_{max} von Raltegravir steigen im Dosisbereich zwischen 100 mg und 1600 mg etwa proportional zur Dosis an. Die C_{12hr} von Raltegravir steigt im Bereich zwischen 100 und 800 mg proportional zur Dosis an, im Bereich zwischen 100 mg und 1600 mg etwas weniger als proportional. Bei zweimaliger täglicher Verabreichung wird der pharmakokinetische Steady-State-Zustand rasch – innerhalb von ca. 2 Tagen ab Verabreichungsbeginn – erreicht. AUC und C_{max} zeigen nur eine geringe bis gar keine Akkumulation, für C_{12hr} liegt Evidenz für eine geringfügige Akkumulation vor. Die absolute Bioverfügbarkeit von Raltegravir wurde nicht bestimmt.

Bei Patienten unter einer Monotherapie mit 400 mg zweimal täglich war die Raltegravir-Exposition gekennzeichnet durch geometrische Mittelwerte für die $AUC_{0-12 hr}$ von 14,3 $\mu M \times hr$ und für C_{12hr} von 142 nM.

Im Allgemeinen wurde eine beträchtliche Variabilität in der Pharmakokinetik von Raltegravir beobachtet. Für die beobachtete C_{12hr} in BENCHMARK 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.

Einfluss von Nahrungsmitteln auf die orale Resorption

Isentress kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Einnahme von Raltegravir nach einer sehr fettreichen Mahlzeit führte zu einem Anstieg der AUC von Raltegravir um ca. 19%. Eine sehr fettreiche Mahlzeit verlangsamte die Resorptionsrate und führte zu einem 34%igen Rückgang der C_{max} , einem 8,5fachen Anstieg der C_{12hr} sowie zu einer Verlängerung der T_{max} (1,0 bis 15,5 Stunden) nach einer 400-mg-Einzeldosis. Die Verabreichung von Raltegravir nach einer fettarmen Mahlzeit erniedrigte die AUC und die C_{max} um 46% bzw. um 52%, die C_{12hr} blieb im wesentlichen unverändert. Der Einfluss einiger spezifischer Nahrungsmittel auf die Steady-State-Pharmakokinetik ist nicht bekannt. Raltegravir wurde in den entscheidenden Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit bei HIV-positiven Patienten ohne Berücksichtigung der aufgenommenen Nahrung verabreicht.

Distribution

Raltegravir wird im Konzentrationsbereich zwischen 2 und 10 μM zu 83% an humane Plasmaproteine gebunden. Raltegravir erwies sich bei der Ratte als leicht plazentagängig, passierte jedoch nicht in nennenswertem Umfang die Blut-Hirn-Schranke.

Metabolismus

Basierend auf Daten der Harnausscheidung ist die Metabolisierung durch Glucuronidierung der wichtigste Mechanismus für die Ausscheidung von Raltegravir. Studien mit Isoform-selektiven chemischen Hemmsubstanzen und cDNA-exprimierten UDP-Glucosyltransferasen (UGT) zeigen, dass UGT1A1 das hauptsächlich für die Bildung von Raltegravir-Glucuronid verantwortliche Enzym ist.

Elimination

Die scheinbare terminale Halbwertszeit von Raltegravir ist ungefähr 9 Stunden, mit einer kürzeren α -Phase Halbwertszeit (~ 1 Stunde), die das meiste der AUC ausmacht. Nach Verabreichung einer oralen Dosis von radioaktiv markiertem Raltegravir wurden ca. 51% respektive 32% der Dosis in Fäzes bzw. Urin ausgeschieden. Im Urin wurden die beiden Komponenten Raltegravir und Raltegravir-Glucuronid nachgewiesen, die 9% bzw. 23% der verabreichten Dosis ausmachten.

Spezielle Patientengruppen

Anwendung bei älteren Patienten

Der altersbedingte Einfluss auf die Pharmakokinetik von Raltegravir wurde im Rahmen der zusammengesetzten Analyse sowie der pharmakokinetischen Populationsanalyse untersucht. Es wurde kein klinisch bedeutender Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Raltegravir festgestellt.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Pharmakokinetik von Raltegravir bei Kindern und Jugendlichen ist bislang nicht untersucht worden.

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Die Elimination über die Niere ist für das unveränderte Arzneimittel als Ausscheidungsweg von geringer Bedeutung. Eine Studie zur Pharmakokinetik von Raltegravir wurde an Patienten mit hochgradiger Niereninsuffizienz durchgeführt. Darüber hinaus wurde Niereninsuffizienz auch im Rahmen der zusammengesetzten pharmakokinetischen Analyse beurteilt. Es waren keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Patienten mit hochgradiger Niereninsuffizienz und gesunden Probanden feststellbar. Eine Dosierungsanpassung ist daher nicht erforderlich. Da der Grad der Dialysierbarkeit von Isentress nicht bekannt ist, sollte die Verabreichung unmittelbar vor einer Dialysesitzung vermieden werden.

Beeinträchtigte Leberfunktion

Die Elimination von Raltegravir erfolgt hauptsächlich nach Glucuronidierung in der Leber. Eine Studie zur Pharmakokinetik von Raltegravir wurde an Patienten mit mässiger Leberinsuffizienz durchgeführt. Darüber hinaus wurde Leberinsuffizienz im Rahmen der zusammengesetzten pharmakokinetischen Analyse beurteilt. Es waren keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Patienten mit mässiger Leberinsuffizienz und gesunden Probanden feststellbar. Bei Patienten mit leichter bis mässiger Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Der Einfluss einer hochgradigen Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Raltegravir ist bislang nicht untersucht worden.

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und BMI

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

Präklinische Daten

Die in den nichtklinischen Studien untersuchten Wirkungen wurden ausschliesslich bei Arzneimittelkonzentrationen beobachtet, die für ausreichend weit über der für den Menschen relevanten maximalen Exposition erachtet wurden, und lassen somit kaum Rückschlüsse auf den klinischen Einsatz zu.

Beim Hund kam es im Rahmen einer dreitägigen Dosissteigerungsstudie mit intravenöser Verabreichung bei hohen Dosen zu Todesfällen, vermutlich aufgrund von Herzrhythmusstörungen infolge der exzessiven Kaliumsalzzufuhr durch die Arzneimittelformulierung. Bei niedrigeren Dosen wurden leichte körperliche Anzeichen beobachtet. In einer siebentägigen Studie an Hunden, in der intravenös Dosen von 100 mg/kg/Tag verabreicht wurden (ca. 23fache Exposition gegenüber der klinischen Dosis), beschränkten sich die behandlungsbedingten Wirkungen auf körperliche Anzeichen wie Gewichtsabnahme, minimal erhöhte Harnstoff-Stickstoff-Werte im Serum, erhöhte Aktivität von Alaninaminotransferase und alkalischer Phosphatase, erhöhte Cholesterinspiegel und geringfügige tubuläre Dilatation.

Studien zur chronischen Toxizität bei wiederholter Verabreichung wurden durchgeführt an Ratten (Dauer: 6 Monate) und Hunden (Dauer: 1 Jahr). Beim Hund wurden mit Dosen von 360 mg/kg/Tag keine unerwünschten Wirkungen beobachtet (9fache Exposition gegenüber der klinischen Dosis). Bei der Ratte kam es zu Todesfällen mit vorausgehenden körperlichen Anzeichen einer Arzneimittelunverträglichkeit bei Dosen von 600 mg/kg/Tag (4,4fache Exposition gegenüber der empfohlenen Dosis beim Menschen), jedoch nicht bei 120 mg/kg/Tag (1,6fache Exposition gegenüber der empfohlenen Dosierung). Bei der Ratte traten bei 120 mg/kg/Tag Nasenhöhlenentzündungen sowie Magenschleimhautschäden auf, was darauf hinweist, dass das Arzneimittel Reizungsercheinungen hervorrufen kann.

Mutagenität

Weder mikrobielle *In-vitro*-Mutagenesetests (Ames), noch alkalische *In-vitro*-Elutionsassays auf DNA-Bruch oder *In-vitro*- sowie *In-vivo*-Studien zur Chromosomenaberration ergaben Hinweise auf mutagene oder genotoxische Eigenschaften.

Karzinogenität

Die derzeit laufenden zweijährigen Langzeit-Karzinogenitätsstudien mit Raltegravir an Nagern sind noch nicht abgeschlossen. Fünfzig Ratten je Geschlecht und Gruppe erhalten Raltegravir in Dosen von 50 (männliche und weibliche), 150 (männliche und weibliche) oder 300 (männliche)/600 (weibliche) mg/kg/Tag. Bei 2 der 26 Ratten in der Hochdosis-Gruppe wurden Tumore (squamöses Karzinom) in Nase/Nasopharynx festgestellt. Die beiden Tiere wurden vorzeitig nach 49 Behandlungswochen aus der laufenden Karzinogenitätsstudie genommen und getötet (n= 100 Tiere insgesamt in der Hochdosis-Gruppe). Diese Neoplasmen werden als Folge der lokalen Ablagerung und/oder Aspiration des Arzneimittels in die Mukosa von Nase bzw. Nasopharynx bei der Verabreichung gewertet und sind bei chronischer Reizung und Entzündung zu erwarten. Die systemische Exposition in der Hochdosis-Gruppe liegt ungefähr beim 1,7- bis 10,3fachen der AUC (54 $\mu M \times hr$) nach den 400 mg b.i.d. der klinischen Dosis. Neben den oben beschriebenen squamösen Karzinomen wurde in einem Einzelfall bei einer Ratte unter mittlerer Dosierung ein Chondrosarkom beobachtet, das vermutlich auf ähnliche Weise durch chronische Reizung verursacht wurde.

Entwicklungstoxizität

Bei oraler Verabreichung von bis zu 600 mg/kg/Tag an junge Ratten kam es zu arzneimittelbedingten Reizungsercheinungen am Magen, vergleichbar denjenigen bei erwachsenen Ratten. Weitere Toxizitätsercheinungen wurde bei jungen Ratten nicht beobachtet, was als Hinweis darauf gewertet werden kann, dass Jungtiere nicht empfindlicher auf das Arzneimittel reagieren als erwachsene Ratten.

Eine leicht erhöhte Inzidenz überzähliger Rippen wurde festgestellt bei Jungtieren von Müttern, die Raltegravir in Dosen erhalten hatten, die ca. dem 4,4fachen der humanen Exposition bei 400 mg zweimal täglich (bezogen auf

die $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ entsprechen. Beim 3,4fachen der humanen Exposition bei 400 mg zweimal täglich (bezogen auf die $AUC_{0-24 \text{ hr}}$) wurden keine Auswirkungen auf die Entwicklung beobachtet. (siehe Abschnitt «Schwangerschaft/Stillzeit»).

Sonstige Hinweise

Das Arzneimittel muss für Kinder unzugänglich gelagert werden.

Lagerung

Nicht über 30 °C lagern.

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Zulassungsnummer

58267 (Swissmedic).

Packungen

Isentress Filmtabl 60* (Fr. 1566.90). Ⓐ

Zulassungsinhaberin

Merck Sharp & Dohme-Chibret AG, Schaffhauserstr. 136, 8152 Opfikon-Glattbrugg.

Stand der Information

Februar 2008.

WPC-RTG-T-112007/RTG-T-CH-20080445