

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Raltegravir Viatris 600 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Gelbe, kapselförmige Tablette (ca. 9,6 mm x 18,6 mm) mit konvexem, abgeschrägtem Rand und der Prägung „RLT“ auf der einen Seite und „M“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Raltegravir Viatris 600 mg Filmtabletten sind angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen sowie Kindern und jugendlichen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Erwachsene, Kinder und Jugendliche

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

Verfügbarkeit weiterer Darreichungsformen und Stärken:

Raltegravir steht auch als 400-mg-Tablette zur zweimal täglichen Einnahme für HIV-infizierte Erwachsene, Kinder und Jugendliche mit einem Gewicht von mindestens 25 kg zur Verfügung. Die 400-mg-Tablette ist nicht für das Therapieschema von einmal täglich 1.200 mg geeignet. Raltegravir Viatris ist nur in Form von 600-mg-Tabletten erhältlich. Wenn eine andere Dosis erforderlich ist, sollten andere Raltegravir-Produkte verwendet werden, die eine solche Möglichkeit bieten.

Raltegravir steht für jüngere Kinder auch als Kautablette oder Suspension zum Einnehmen zur Verfügung. Hinweise zur Anpassung niedriger Dosen sind in der entsprechenden Produktinformation zu finden.

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

Ältere Patienten

Die Erfahrung bezüglich der Anwendung von Raltegravir bei älteren Patienten ist begrenzt (siehe Abschnitt 5.2). Raltegravir Viatris 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. Raltegravir Viatris sollte daher bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Raltegravir Viatris 600 mg Filmtabletten sollten nicht bei Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht unter 40 kg angewendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Raltegravir Viatris 600 mg Tabletten können unabhängig von der Nahrungsaufnahme als einmal tägliche Dosis von 1.200 mg eingenommen werden.

Die Tabletten sollten weder gekaut, noch zerdrückt oder geteilt werden, da dadurch Änderungen im pharmakokinetischen Profil zu erwarten sind.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeine Hinweise

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die gegenwärtige antiretrovirale Therapie Patienten mit einer HIV-Infektion nicht heilt und dass nicht nachgewiesen wurde, dass sie eine Übertragung von HIV über Kontakt mit Blut verhindert.

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

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

Depression

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

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

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

Osteonekrose

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii* (früher bekannt als: *Pneumocystis-carinii*)-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Atazanavir

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

Tipranavir/Ritonavir

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

Antazida

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

Starke Induktoren wirkstoffmetabolisierender Enzyme

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

Myopathie und Rhabdomyolyse

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

Schwerwiegende Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche und letale Hautreaktionen wurden bei Patienten berichtet, die Raltegravir eingenommen hatten, in den meisten Fällen in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die mit diesen Reaktionen einhergehen können. Darunter waren Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom (toxischer epidermaler Nekrolyse). Überempfindlichkeitsreaktionen wurden ebenfalls berichtet und waren durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und manchmal Organfunktionsstörungen einschließlich Leberversagen gekennzeichnet. Raltegravir sowie weitere in Betracht kommende Arzneimittel müssen sofort abgesetzt werden, wenn die Patienten Anzeichen schwerer Haut- oder Überempfindlichkeitsreaktionen entwickeln (wie schwerer Hautausschlag oder Ausschlag mit Fieber, allgemeines Unwohlsein, Müdigkeit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtssödem, Hepatitis, Eosinophilie, Angioödem; auch andere Symptome sind möglich). Der klinische Zustand und die Leber-Transaminasen sollten überwacht und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Jegliche Verzögerung des Absetzens der Behandlung mit Raltegravir oder anderer in Betracht kommender Arzneimittel nach dem Beginn eines schweren Hautausschlags kann zu einer lebensbedrohlichen Reaktion führen.

Hautausschlag

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro ist Raltegravir ein schwacher Inhibitor der Organo-Anion-Transporter (OAT) OAT1 (IC_{50} von 109 μ M) und OAT3 (IC_{50} von 18,8 μ M). Es wird zur Vorsicht geraten, wenn Raltegravir 1.200 mg einmal täglich zusammen mit empfindlichen OAT1 und/oder OAT3 Substraten angewendet wird.

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

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

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

Wirkung von Raltegravir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

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

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Raltegravir

Induktoren wirkstoffmetabolisierender Enzyme

Die Wirkung von starken Induktoren der UGT1A1 wie Rifampicin auf Raltegravir 1.200 mg einmal täglich ist nicht bekannt, aber die gleichzeitige Anwendung kann wahrscheinlich zu verminderten Talspiegeln von Raltegravir führen, wenn man von den verminderten Talspiegeln, die für Raltegravir 400 mg zweimal täglich beobachtet wurden, ausgeht. Daher wird die Kombination mit Raltegravir 1.200 mg einmal täglich nicht empfohlen. Der Einfluss anderer starker Induktoren von wirkstoffmetabolisierenden Enzymen, wie z. B. Phenytoin und Phenobarbital, auf UGT1A1 ist nicht bekannt; daher wird die Kombination mit Raltegravir 1.200 mg einmal täglich nicht empfohlen. In Interaktionsstudien zeigte Efavirenz keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Ral-

tegravir 1.200 mg einmal täglich. Andere weniger starke Induktoren (z. B. Efavirenz, Nevirapin, Rifabutin, Glukokortikoide, Johanniskraut, Pioglitazon) können daher mit der empfohlenen Dosis Raltegravir kombiniert werden.

Inhibitoren der UGT1A1

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

Antazida

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

Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen erhöhen

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

Weitere Erwägungen

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

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

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

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

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

Tabelle 1. Pharmakokinetische Interaktionsdaten

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
<i>Proteaseinhibitoren (PI)</i>		
Atazanavir/Ritonavir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 41 % Raltegravir C _{12 Std} ↑ 77 % Raltegravir C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1-Hemmung)	Keine Dosisanpassung für Raltegravir (400 mg zweimal/Tag) erforderlich.
Atazanavir (Raltegravir 1.200 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↑ 67 % Raltegravir C _{24 Std} ↑ 26 % Raltegravir C _{max} ↑ 16 % (UGT1A1-Hemmung)	Eine Kombination mit Raltegravir (1.200 mg einmal/Tag) wird nicht empfohlen.
Tipranavir/Ritonavir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 24 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 55 % Raltegravir C _{max} ↓ 18 % (UGT1A1-Induktion)	Keine Dosisanpassung für Raltegravir (400 mg zweimal/Tag) erforderlich
	Extrapoliert aus der Studie mit 400 mg zweimal/Tag	Eine Kombination mit Raltegravir (1.200 mg einmal/Tag) wird nicht empfohlen.
<i>Non-Nukleosidale-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)</i>		
Efavirenz (Raltegravir 400 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↓ 36 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 21 % Raltegravir C _{max} ↓ 36 % (UGT1A1-Induktion)	Keine Dosisanpassung für Raltegravir (400 mg zweimal/Tag und 1.200 mg einmal/Tag) erforderlich.
Efavirenz (Raltegravir 1.200 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↓ 14 % Raltegravir C _{24 Std} ↓ 6 %	

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
	Raltegravir C _{max} ↓ 9 % (UGT1A1-Induktion)	
Etravirin (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 10 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 34 % Raltegravir C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1 Induktion) Etravirin AUC ↑ 10 % Etravirin C _{12 Std} ↑ 17 % Etravirin C _{max} ↑ 4 %	Keine Dosisanpassung für Raltegravir (400 mg zweimal/Tag und 1.200 mg einmal/Tag) oder Etravirin erforderlich.
<i>Nukleosidale/-tidale-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Tenofoviridisoproxil-fumarat (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 49 % Raltegravir C _{12 Std} ↑ 3 % Raltegravir C _{max} ↑ 64 % (Interaktionsmechanismus nicht bekannt) Tenofovir AUC ↓ 10 % Tenofovir C _{24 Std} ↓ 13 % Tenofovir C _{max} ↓ 23 %	Keine Dosisanpassung für Raltegravir (400 mg zweimal/Tag und 1.200 mg einmal/Tag) oder Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.
Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil-fumarat (Raltegravir 1.200 mg [2 x 600 mg] einmal/Tag)	Eine PK-Populationsanalyse zeigte, dass die Wirkung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat auf die Pharmakokinetik von Raltegravir sehr gering war (Anstieg der relativen Bioverfügbarkeit um 12 %), und weder statistisch noch klinisch relevant war. (Interaktionsmechanismus nicht bekannt)	
<i>CCR5 Inhibitoren</i>		
Maraviroc (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 37 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 28 % Raltegravir C _{max} ↓ 33 % (Mechanismus der Wechselwirkung nicht bekannt) Maraviroc AUC ↓ 14 % Maraviroc C _{12 Std} ↓ 10 % Maraviroc C _{max} ↓ 21 %	Keine Dosisanpassung für Raltegravir (400 mg zweimal/Tag und 1.200 mg einmal/Tag) oder Maraviroc erforderlich.
ANTIBIOTIKA		
<i>Antimykobakteriell wirksame Arzneimittel</i>		
Rifampicin (Raltegravir 400 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↓ 40 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 61 % Raltegravir C _{max} ↓ 38 % (UGT1A1-Induktion)	Rifampicin erniedrigt den Plasmaspiegel von Raltegravir. Wenn eine Kombination mit Rifampicin unvermeidlich ist, kann eine Verdopplung der Dosis von Raltegravir (400 mg zweimal/Tag) in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
	Extrapoliert aus der Studie mit 400 mg zweimal/Tag	Kombination mit Raltegravir (1.200 mg einmal/Tag) wird nicht empfohlen.
SEDATIVA		
Midazolam (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Midazolam AUC ↓ 8 % Midazolam C _{max} ↑ 3 %	Keine Dosisanpassung für Raltegravir (400 mg zweimal/Tag und 1.200 mg einmal/Tag) oder Midazolam erforderlich. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Raltegravir kein Induktor oder Inhibitor von CYP3A4 ist; daher wird nicht angenommen, dass Raltegravir die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die CYP3A4-Substrate sind, beeinflusst.
METALLKATIONENHALTIGE ANTAZIDA		
Aluminium- und Magnesiumhydroxid-haltige Antazida (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 49 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 63 % Raltegravir C _{max} ↓ 44 % 2 Stunden vor Raltegravir	Aluminium- und magnesiumhaltige Antazida vermindern die Plasmaspiegel von Raltegravir. Die Kombination von Raltegravir (400 mg zweimal/Tag und 1.200 mg einmal/Tag) mit

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
	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/oder magnesiumhaltigen Antazida wird nicht empfohlen.
Aluminium- und Magnesiumhydroxid-haltige Antazida (Raltegravir 1.200 mg Einzeldosis)	<u>12 Stunden nach Raltegravir</u> Raltegravir AUC ↓ 14 % Raltegravir C _{24 Std} ↓ 58 % Raltegravir C _{max} ↓ 14 % (Chelatbildung der Metallkationen)	
Kalziumcarbonathaltige Antazida (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 55 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 32 % Raltegravir C _{max} ↓ 52 % (Chelatbildung der Metallkationen)	
Kalziumcarbonathaltige Antazida (Raltegravir 1.200 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↓ 72 % Raltegravir C _{24 Std} ↓ 48 % Raltegravir C _{max} ↓ 74 % <u>12 Stunden nach Raltegravir</u> Raltegravir AUC ↓ 10 % Raltegravir C _{24 Std} ↓ 57 % Raltegravir C _{max} ↓ 2 % (Chelatbildung der Metallkationen)	Kombination mit Raltegravir (1.200 mg einmal/Tag) wird nicht empfohlen.
Andere METALLKATIONEN		
Eisensalze	Erwartet: Raltegravir AUC ↓ (Chelatbildung der Metallkationen)	Bei gleichzeitiger Anwendung wird erwartet, dass Eisensalze die Plasmaspiegel von Raltegravir vermindern; die Einnahme der Eisensalze mit einem Abstand von mindestens 2 Stunden zu der Einnahme von Raltegravir erlaubt möglicherweise, diesen Effekt zu begrenzen.
H ₂ -ANTAGONISTEN UND PROTONENPUMPENHEMMER		
Omeprazol (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 37 % Raltegravir C _{12 Std} ↑ 24 % Raltegravir C _{max} ↑ 51 % (erhöhte Löslichkeit)	Keine Dosisanpassung für Raltegravir (400 mg zweimal/Tag und 1.200 mg einmal/Tag) erforderlich.
Famotidin (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 44 % Raltegravir C _{12 Std} ↑ 6 % Raltegravir C _{max} ↑ 60 % (erhöhte Löslichkeit)	
Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen verändern Protonenpumpenhemmer (z. B. Omeprazol), H ₂ -Antagonisten (z. B. Famotidin, Ranitidin, Cimetidin) (Raltegravir 1.200 mg)	Eine PK-Populationsanalyse zeigte, dass die Wirkung von Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen verändern, auf die Pharmakokinetik von Raltegravir sehr gering war (Abnahme der relativen Bioverfügbarkeit um 8,8 %), und weder statistisch noch klinisch relevant war. (erhöhte Wirkstofflöslichkeit)	
HORMONELLE KONTRAZEPTIVA		

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
Ethinylestradiol Norelgestromin (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Ethinylestradiol AUC ↓ 2 % Ethinylestradiol C _{max} ↑ 6 % Norelgestromin AUC ↑ 14 % Norelgestromin C _{max} ↑ 29 %	Keine Dosisanpassung für Raltegravir (400 mg zweimal/Tag und 1.200 mg einmal/Tag) oder hormonelle Kontrazeptiva (auf Östrogen- und/oder Progesteron-Basis) erforderlich.
OPIOID-ANALGETIKA		
Methadon (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Methadon AUC ↔ Methadon C _{max} ↔	Keine Dosisanpassung für Raltegravir (400 mg zweimal/Tag und 1.200 mg einmal/Tag) oder Methadon erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie (Antiretroviral Pregnancy Registry)

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

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

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

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

Bei einigen Patienten wurde unter einem Therapieregime mit Raltegravir über Schwindel berichtet.

Schwindel kann bei einigen Patienten die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse Raltegravir (allein oder in Kombination mit anderen ART)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Herpes genitalis, Folliculitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Herpes-Virus-Infektion, Herpes zoster, Influenza, Lymphknotenabszess, Molluscum contagiosum, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte 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 Gelegentlich	Appetitminderung Kachexie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Hyperphagie, gesteigerter Appetit, Polydipsie, Störung der Körperfettverteilung
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig Gelegentlich	verändertes Träumen, Insomnie, Alpträume, Verhaltensstörung, Depression 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 Gelegentlich	Schwindel, Kopfschmerzen, psychomotorische Hyperaktivität 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 Gelegentlich	Vertigo 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 Gelegentlich	aufgetriebenes Abdomen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie Gastritis, Bauchbeschwerden, Bauchschmerzen, Druckempfindlichkeit im Abdomen, Beschwerden im Anorektalbereich, Obstipation, Mundtrockenheit, Beschwerden im Oberbauch, erosive Entzündung des Zwölffingerdarms, Aufstoßen, gastroösophageale Refluxkrankheit, Zahnfleischentzündung, Glossitis, Schluckbeschwerden, akute Pankreatitis, Magengeschwür, rektale Hämorrhagie
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatitis, Verfettung der Leber; Alkohol-Hepatitis, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig Gelegentlich	Hautausschlag Akne, Alopezie, akneiforme Dermatitis, Hauttrockenheit, Erythem, Schwund des Fettgewebes im Gesichtsbereich, Hyperhidrose, Lipoatrophy, erworbene Lipodystrophie, Lipohypertrophie, Nachtschweiß, Prurigo, Pruritus, generalisierter Juckreiz, makulärer Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, juckender Hautausschlag, Hautläsionen, Urtikaria, Xerodermie, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittalexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Ereignisse Raltegravir (allein oder in Kombination mit anderen ART)
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, Gesichtssödem, Zunahme des Körperfetts, Nervosität, Unwohlsein, submandibuläre Raumforderung, peripheres Ödem, Schmerzen
Untersuchungen	Häufig Gelegentlich	Erhöhungen von ALT und AST, atypische Lymphozyten, Hypertriglyzeridämie, Erhöhung der Lipase, Erhöhung der Pankreas-Amylase im Blut Neutropenie (Erniedrigung der absoluten Zellzahl), Erhöhung der alkalischen Phosphatase, Erniedrigung des Serum-Albumins, Erhöhung der Serum-Amylase, Erhöhung des Serum-Bilirubins, Erhöhung des Serum-Cholesterins, Erhöhung des Serum-Kreatinins, Erhöhung des Blutglucosespiegels, Erhöhung des Blutharnstoffstickstoffs, Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase, Erhöhung des Nüchternblutglucosespiegels, Glucose im Urin, erhöhtes HDL, INR (international normalized ratio) erhöht, erhöhtes LDL, Thrombopenie, Blut im Urin, Zunahme des Bauchumfangs, Gewichtszunahme, Leukopenie
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	versehentliche Überdosis

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei vorbehandelten und bisher unbehandelten Patienten wurde in Studien unter Raltegravir 400 mg zweimal täglich in Verbindung mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen über Krebserkrankungen berichtet. Die Arten und Häufigkeiten bestimmter Krebserkrankungen entsprachen denjenigen, die in einer hochgradig immundefizienten Population zu erwarten sind. Das Risiko, ein Karzinom zu entwickeln, war in diesen Studien in den Gruppen unter Raltegravir und in den Gruppen unter Vergleichsmedikation ähnlich.

Laborwertabweichungen der Kreatinkinase (Grad 2 bis Grad 4) wurden bei Patienten unter Raltegravir berichtet. Myopathie und Rhabdomyolyse wurden berichtet. Bei Patienten, die bereits eine Myopathie oder Rhabdomyolyse in der Vergangenheit hatten oder prädisponierende Faktoren haben, einschließlich 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 und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus ko-infizierte Patienten

In klinischen Studien waren 79 Patienten mit Hepatitis B, 84 Patienten mit Hepatitis C und 8 Patienten mit Hepatitis B und C ko-infiziert, die mit Raltegravir zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen HIV-1 behandelt wurden. Im Allgemeinen entsprach das Verträglichkeitsprofil von Raltegravir bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus-Koinfektion dem der Patienten ohne Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus-Koinfektion, obwohl die Raten von ALT- und AST-Abweichungen in der Untergruppe der mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus ko-infizierten Patienten etwas höher waren.

Bei vorbehandelten Patienten traten nach 96 Wochen Laborwertabweichungen Grad 2 oder höher, die eine Verschlechterung der Ausgangswerte von AST, ALT oder Gesamt-Bilirubin darstellen, bei 29 %, 34 % bzw. 13 % der mit Raltegravir behandelten ko-infizierten Patienten auf, im Vergleich zu 11 %, 10 % und 9 % aller anderen mit Raltegravir behandelten Patienten.

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

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <https://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung, Integrase-Inhibitoren, ATC-Code: J05AJ01.

Wirkmechanismus

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

Antivirale Aktivität *in vitro*

In humanen T-Lymphozytenkulturen, die mit der zelllinienadaptierten HIV-1-Variante H9IIIB infiziert waren, bewirkte Raltegravir in Konzentrationen von 31 ± 20 nM eine 95%ige Hemmung (IC_{95}) der HIV-1-Replikation gegenüber einer entsprechend infizierten, unbehandelten Kultur.

Darüber hinaus hemmte Raltegravir die Virusreplikation in Kulturen mitogenaktivierter humaner mononukleärer Zellen aus dem peripheren Blut, die mit unterschiedlichen klinischen HIV-1-Primärisolaten infiziert waren, darunter auch Isolate von 5 Nicht-B-Untertypen und Isolate, die gegen Inhibitoren der Reversen Transkriptase und gegen Proteaseinhibitoren resistent waren. In einem Einzel-Zyklus-Assay inhibierte Raltegravir eine Infektion von 23 HIV-Isolaten, unter diesen waren 5 Nicht-B-Untertypen und 5 zirkulierende rekombinante Formen mit IC_{50} -Werten zwischen 5 und 12 nM vertreten.

Resistenz

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

Klinische Erfahrung

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

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

Wirksamkeit

Vorbehandelte erwachsene Patienten (400 mg zweimal täglich)

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

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

Im Median waren die Patienten zuvor für 10 Jahre mit insgesamt 12 antiretroviralen Arzneimitteln behandelt worden. Bei der optimierten Hintergrundtherapie wurden 4 antiretrovirale Arzneimittel (im Median) angewandt.

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

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

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

BENCHMRK 1 und 2 gepoolt	48 Wochen		96 Wochen	
Parameter	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag + OBT (N=462)	Plazebo + OBT (N=237)	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag + OBT (N=462)	Plazebo + OBT (N=237)
Prozent HIV-RNA < 400 Kopien/ml (95 % KI)				
Alle Patienten [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Ausgangswert[‡]				
HIV-RNA > 100.000 Kopien/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 Kopien/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD ₄ -Zellzahl ≤ 50 Zellen/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 und ≤ 200 Zellen/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 Zellen/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Empfindlichkeitsscore (GSS)[§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 und darüber	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Prozent HIV-RNA < 50 Kopien/ml (95 % KI)				
Alle Patienten [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Ausgangswert[‡]				
HIV-RNA > 100.000 Kopien/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 Kopien/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD ₄ -Zellzahl ≤ 50 Zellen/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 und ≤ 200 Zellen/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 Zellen/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Empfindlichkeitsscore (GSS)[§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 und darüber	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Mittlere Änderung der CD₄-Zellzahl (95 % KI), Zellen/mm³				
Alle Patienten [‡]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Ausgangswert[‡]				
HIV-RNA > 100.000 Kopien/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 Kopien/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD ₄ -Zellzahl ≤ 50 Zellen/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 und ≤ 200 Zellen/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 Zellen/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Empfindlichkeitsscore (GSS)[§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)

BENCHMRK 1 und 2 gepoolt	48 Wochen		96 Wochen	
Parameter	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag + OBT (N=462)	Plazebo + OBT (N=237)	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag + OBT (N=462)	Plazebo + OBT (N=237)
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 abbrechen, wurden als nicht auf die Therapie ansprechend gewertet. Aufgeführt sind die Anzahl (%) der auf die Therapie ansprechenden Patienten und das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall.

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

§ Der genotypische Empfindlichkeitsscore (GSS) wurde definiert als die Gesamtheit oraler ARTs in der optimierten Hintergrundtherapie (OBT), gegenüber denen das Virusisolat eines Patienten genotypische Empfindlichkeit - basierend auf dem genotypischen Resistenztest - zeigte. Enfuvirtid-Anwendung in der OBT bei Enfuvirtid-naïven Patienten wurde als ein aktiver Wirkstoff der OBT gewertet. Ähnlich wurde Darunavir-Anwendung in der OBT bei Darunavir-naïven Patienten als ein aktiver Wirkstoff der OBT gewertet.

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

Umstellung auf Raltegravir (400 mg zweimal täglich)

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

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

Bisher unbehandelte erwachsene Patienten (400 mg zweimal täglich)

STARTMRK (multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie) bewertete die Sicherheit und antiretrovirale Wirksamkeit von Raltegravir 400 mg zweimal/Tag gegenüber Efavirenz 600 mg (vor dem Schlafengehen) in Kombination mit Emtricitabin (+) Tenofoviridisoproxilfumarat bei bisher unbehandelten HIV-infizierten Patienten mit HIV-RNA > 5.000 Kopien/ml. Die Randomisierung wurde stratifiziert durch das Screening des HIV-RNA-Spiegels ($\leq$ 50.000 Kopien/ml und > 50.000 Kopien/ml) und den Hepatitis-B- oder -C-Status (positiv oder negativ).

Demografische Merkmale (Geschlecht, Alter und ethnische Zugehörigkeit) sowie Ausgangswerte waren bei den Gruppen unter Raltegravir 400 mg zweimal/Tag und Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen vergleichbar.

Ergebnisse der 48-Wochen- und 240-Wochen-Analysen

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

Tabelle 3. Ergebnisse für die Wirksamkeit in Woche 48 und 240

STARTMRK-Studie	48 Wochen		96 Wochen	
Parameter	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag (N=281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N=282)	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag (N=281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N=282)
Prozent HIV-RNA < 50 Kopien/ml (95 % KI)				
Alle Patienten [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)

STARTMRK-Studie	48 Wochen		96 Wochen	
Parameter	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag (N=281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N=282)	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag (N=281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N=282)
Ausgangswert [†]				
HIV-RNA > 100.000 Kopien/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 Kopien/ml	93 (85, 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 CD ₄ -Zellen (95 % KI), Zellen/mm ³				
Alle Patienten [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Ausgangswert [†]				
HIV-RNA > 100.000 Kopien/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 Kopien/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD ₄ -Zellzahl ≤ 50 Zellen/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 und ≤ 200 Zellen/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 Zellen/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Viraler Subtyp Stamm B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Stamm Non-B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

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

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

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

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

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

ONCEMRK (multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie, Protokoll 292) untersuchte die Sicherheit und antiretrovirale Wirkung von Raltegravir 1.200 mg einmal/Tag in Kombination mit Emtricitabin (+) Tenofoviridisoproxilfumarat gegenüber Raltegravir 400 mg zweimal/Tag in Kombination mit Emtricitabin (+) Tenofoviridisoproxilfumarat bei bisher unbehandelten HIV-infizierten Patienten mit HIV-RNA > 1.000 Kopien/ml.

Die Randomisierung wurde stratifiziert nach dem Screening des HIV-RNA-Spiegels (≤ 100.000 Kopien/ml und > 100.000 Kopien/ml) und dem Hepatitis-B- oder -C-Status (positiv oder negativ).

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

Ergebnisse der 48- und 96-Wochen-Analysen

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

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

Tabelle 4. Ergebnisse für die Wirksamkeit in Woche 48 und 96

ONCEMRK-Studie	48 Wochen		96 Wochen	
Parameter	Raltegravir 600 mg (1.200 mg einmal täglich)	Raltegravir 400 mg zweimal täglich	Raltegravir 600 mg (1.200 mg einmal täglich)	Raltegravir 400 mg zweimal täglich

	(N=531)	(N=266)	(N=531)	(N=266)
Prozent HIV-RNA < 40 Kopien/ml (95 % KI)				
Alle Patienten [†]	88,9 (85,9; 91,4)	88,3 (83,9; 91,9)	81,5 (78,0; 84,8)	80,1 (74,8; 84,7)
Ausgangswert[‡]				
HIV-RNA > 100.000 Kopien/ml	86,7 (80,0; 91,4)	83,8 (73,4; 91,3)	84,7 (77,5; 90,3)	82,9 (72,0; 90,8)
≤ 100.000 Kopien/ml	97,2 (94,9; 98,7)	97,7 (94,3; 99,4)	91,9 (88,5; 94,5)	93,0 (89,1; 97,1)
CD ₄ -Zellzahl ≤ 200 Zellen/mm ³	85,1 (74,3; 92,6)	87,9 (71,8; 96,6)	79,0 (66,8; 88,3)	80 (61,4; 92,3)
> 200 Zellen/mm ³	95,6 (93,2; 97,3)	94,5 (90,6; 97,1)	91,4 (88,3; 93,9)	92,2 (87,6; 95,5)
Viraler Subtyp Stamm B	94,6 (91,4; 96,8)	93,7 (89,0; 96,8)	90,0 (86,0; 93,2)	88,9 (83,0; 93,3)
Stamm Non-B	93,6 (89,1; 96,6)	93,2 (84,9; 97,8)	89,5 (84,1; 93,6)	94,4 (86,2; 98,4)
Mittlere Änderung der CD₄-Zellen (95 % KI), Zellen/mm³				
Alle Patienten [†]	232 (215; 249)	234 (213; 255)	262 (243; 280)	262 (236; 288)
Ausgangswert[‡]				
HIV-RNA > 100.000 Kopien/ml	276 (245; 308)	256 (218; 294)	297 (263; 332)	281 (232; 329)
≤ 100.000 Kopien/ml	214 (194; 235)	225 (199; 251)	248 (225; 270)	254 (224; 285)
CD ₄ -Zellzahl ≤ 200 Zellen/mm ³	209 (176; 243)	209 (172; 245)	239 (196; 281)	242 (188; 296)
> 200 Zellen/mm ³	235 (216; 255)	238 (214; 262)	265 (245; 286)	265 (237; 294)
Viraler Subtyp Stamm B	232 (209; 254)	240 (213; 266)	270 (245; 296)	267 (236; 297)
Stamm Non-B	233 (205; 261)	226 (191; 261)	246 (219; 274)	259 (211; 307)

[†] Abbruch gilt als Nichtansprechen: Patienten, die vorzeitig die Behandlung abbrechen, wurden als nicht auf die Therapie ansprechend gewertet. Aufgeführt ist der Anteil der auf die Therapie ansprechenden Patienten und das entsprechende 95%-Konfidenzintervall (KI).

[‡] Für die Analyse der prognostischen Faktoren wurden die Prozentwerte der virologischen Versagen bei unter 40 Kopien/ml verwendet. Ebenso wurden bei virologischem Versagen zur Berechnung der mittleren Werte der Veränderung der CD₄-Zellzahlen die Ausgangswerte verwendet.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Wie bei gesunden Probanden nach Anwendung einer oralen Einzeldosis Raltegravir im nüchternen Zustand festgestellt wurde, wird Raltegravir mit einer T_{max} von ca. 3 Stunden rasch resorbiert. AUC und C_{max} von Raltegravir steigen im Bereich zwischen 100 mg und 1.600 mg dosisproportional an. Die C_{12 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 keine Dosisproportionalität nachgewiesen.

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

Raltegravir 1.200 mg einmal täglich im nüchternen Zustand eingenommen wird ebenfalls mit einer medianen T_{max} von ca. 1,5 bis 2 Stunden rasch resorbiert. Es führt zu einem ausgeprägteren Resorptionspeak mit einer Tendenz zu einer höheren C_{max} im Vergleich zu Raltegravir zweimal täglich (jeweils eine 400-mg-Tablette zweimal täglich). Zusätzlich hat die Darreichungsform der Raltegravir 600-mg-Filmtablette, welche für das Regime von 1.200 mg einmal täglich verwendet wird (zwei 600-mg-Tabletten), eine höhere relative Bioverfügbarkeit als die Darreichungsform der Raltegravir 400-mg-Filmtablette (um 21 bis 66 %). Nach der Resorption zeigen beide Darreichungsformen eine ähnliche systemische Pharmakokinetik. Nach einer Dosis von 1.200 mg einmal täglich betrug die AUC_{0-24 Std} im Steady-State 53,7 h·µM, die C₂₄ betrug 75,6 nM und die mediane T_{max} 1,5 Std.

Raltegravir 400 mg zweimal täglich kann zusammen mit oder ohne Mahlzeiten eingenommen werden. In den Pivotalstudien zur Sicherheit und Wirksamkeit bei HIV-positiven Patienten wurde Raltegravir ohne Berücksichtigung der Mahlzeiten eingenommen. Die Einnahme von mehreren Dosen Raltegravir nach einer mäßig fettreichen Mahlzeit führte zu einem klinisch nicht bedeutsamen Anstieg (13 %) der Raltegravir-AUC im Vergleich zur Nüchtereinnahme. Die Raltegravir C_{12 Std} war nach einer mäßig fettreichen Mahlzeit um 66 % höher und die C_{max} um 5 % höher verglichen mit der Einnahme im Nüchternzustand. Die Einnahme von Raltegravir nach einer sehr fettreichen Mahlzeit erhöhte die AUC und die C_{max} um das ca. 2fache und erhöhte die C_{12 Std} um das 4,1fache. Die Einnahme von Raltegravir nach einer fettarmen Mahlzeit erniedrigte die AUC und die C_{max} um 46 % bzw. um 52 %, die C_{12 Std} blieb im Wesentlichen unverändert. Eine Nahrungsaufnahme scheint die pharmakokinetische Variabilität im Vergleich zum Nüchternzustand zu erhöhen.

Raltegravir 600 mg Filmtabletten (2 x 600 mg einmal täglich) können zusammen mit oder ohne Mahlzeiten eingenommen werden.

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

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

Verteilung

Raltegravir wird im Konzentrationsbereich zwischen 2 und 10 μM zu annähernd 83 % an humane Plasmaproteine gebunden. Bei Ratten war Raltegravir leicht plazentagängig, passierte die Blut-Hirn-Schranke jedoch nicht in nennenswertem Umfang.

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

Biotransformation und Elimination

Die apparente terminale Halbwertszeit beträgt ca. 9 Stunden, mit einer kürzeren α -Phase-Halbwertszeit (~ 1 Stunde), die sehr stark die AUC bedingt. Nach Anwendung einer oralen Dosis von radioaktiv markiertem Raltegravir wurden ca. 51 % bzw. 32 % der Dosis in Fäzes bzw. Urin ausgeschieden. In den Fäzes wurde ausschließlich Raltegravir nachgewiesen, das vermutlich hauptsächlich aus der Hydrolyse des mit der Galle sezernierten Raltegravir-Glukuronids stammt, wie bei den präklinisch untersuchten Spezies beobachtet wurde. Im Urin wurden die beiden Komponenten Raltegravir und Raltegravir-Glukuronid nachgewiesen, die ca. 9 % bzw. 23 % der angewendeten Dosis entsprachen. Ungefähr 70 % der gesamten Radioaktivität fielen auf Raltegravir als wichtigste zirkulierende Substanz; die übrige Radioaktivität im Plasma fiel auf Raltegravir-Glukuronid. Studien mit Isoform-selektiven chemischen Hemmsubstanzen und cDNA-exprimierten UDP-Glukuronosyltransferasen (UGT) zeigen, dass UGT1A1 das hauptsächlich für die Bildung von Raltegravir-Glukuronid verantwortliche Enzym ist. Diese Daten sprechen für die UGT1A1-vermittelte Glukuronidierung als Hauptausscheidungsmechanismus für Raltegravir beim Menschen.

UGT1A1-Polymorphismus

Beim Vergleich von 30 Probanden des $*28/*28$ -Genotyps mit 27 Probanden des Wildtyp-Genotyps betrug das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (90 %-Konfidenzintervall) der AUC 1,41 (0,96; 2,09) und das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der $C_{12\text{ Std}}$ 1,91 (1,43; 2,55). Eine Dosisanpassung bei Patienten mit reduzierter UGT1A1-Aktivität aufgrund des genetischen Polymorphismus wird nicht als notwendig erachtet.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Raltegravir Viatris ist nur in Form von 600-mg-Tabletten erhältlich. Wenn eine andere Dosis erforderlich ist, sollten andere Raltegravir-Produkte verwendet werden, die eine solche Möglichkeit bieten (siehe Abschnitt 4.2). Andere Raltegravir-haltige Arzneimittel in einer Stärke von 400 mg sind auch als Kautabletten oder als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhältlich. Basierend auf einer Formulierungsvergleichsstudie an gesunden erwachsenen Probanden weisen die Kautablette und das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Vergleich zur 400-mg-Tablette eine höhere orale Bioverfügbarkeit auf. Weitere Informationen zur Dosierung finden Sie in den Fachinformationen dieser Produkte.

Ältere Patienten

Es wurde kein klinisch bedeutender Einfluss des Lebensalters im untersuchten Altersbereich auf die Pharmakokinetik von Raltegravir 400 mg zweimal täglich festgestellt. Es wurde kein klinisch bedeutender Einfluss des Lebensalters im untersuchten Altersbereich (ONCEMRK) auf die Pharmakokinetik von Raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) einmal täglich festgestellt.

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und BMI

Bei Erwachsenen waren keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik bezüglich Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit oder Body-Mass-Index (BMI) für Raltegravir 400 mg zweimal täglich feststellbar, weshalb kein klinisch relevanter Effekt auf die Pharmakokinetik von Raltegravir erwartet wird. Für Raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) einmal täglich zeigte eine PK-Populationsanalyse ebenfalls, dass der Einfluss von Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit oder Body-Mass-Index (BMI) klinisch nicht relevant ist.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die renale Clearance des unveränderten Arzneimittels hat im Eliminationsstoffwechsel geringe Bedeutung. Bei Erwachsenen waren keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und gesunden Probanden feststellbar (siehe Abschnitt 4.2). Da der Grad der Dialysierbarkeit von Raltegravir nicht bekannt ist, sollte eine Einnahme unmittelbar vor einer Dialysesitzung vermieden werden. Mit Raltegravir 1.200 mg einmal täglich wurden keine Studien zu Einschränkungen der Nierenfunktion durchgeführt; basierend auf den Ergebnissen mit der 400-mg-Filmtablette zweimal täglich wird jedoch kein klinisch relevanter Effekt erwartet.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

worden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Mit Raltegravir 1.200 mg einmal täglich wurden keine Studien bei eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt; basierend auf den Ergebnissen mit der 400-mg-Filmtablette zweimal täglich wird jedoch kein klinisch relevanter Effekt für leichte bis mäßige Einschränkungen der Leberfunktion erwartet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Mutagenität

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

Karzinogenität

Eine Karzinogenitätsstudie mit Raltegravir bei Mäusen zeigte kein kanzerogenes Potenzial. Unter den Höchstdosen von 400 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren und 250 mg/kg/Tag bei männlichen Tieren war die systemische Exposition ähnlich der klinischen Dosis von 1.200 mg einmal täglich. Bei Ratten wurden Tumore (Plattenepithelkarzinome) der Nase/des Nasopharynx bei 300 mg/kg/Tag und 600 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren sowie bei 300 mg/kg/Tag bei männlichen Tieren festgestellt. Diese Neoplasie könnte durch lokale Ablagerung und/oder Eindringen des Wirkstoffs in die Mukosa von Nase bzw. Nasopharynx während der oralen Verabreichung mittels Sonde und nachfolgender chronischer Reizung und Entzündung entstanden sein und ist wahrscheinlich von geringer Bedeutung für die beabsichtigte klinische Anwendung. Bei der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)-Dosis war die systemische Exposition ähnlich der klinischen Dosis von 1.200 mg einmal täglich. Die Standard-Genotoxizitätsstudien zur Bewertung der Mutagenität und Klastogenität waren negativ.

Entwicklungstoxizität

In Studien zur Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen war Raltegravir nicht teratogen. Eine leicht erhöhte Inzidenz überzähliger Rippen, eine Variante im normalen Entwicklungsprozess, wurde bei Rattenfeten, deren Mütter Raltegravir in Dosen erhalten hatten, die ca. dem 4,4-fachen der beim Menschen empfohlenen Dosis (*Recommended Human Dose*, RHD) bezogen auf die AUC_{0-24 Std} entsprechen, festgestellt. Beim 3,4-fachen der humanen Exposition bezogen auf die RHD wurden keine Auswirkungen auf die Entwicklung beobachtet. Bei Kaninchen wurden keine vergleichbaren Ergebnisse beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Calciumsulfat
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung: Nicht über 30 °C lagern.

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

Flasche: Nicht über 30 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Aluminium/PVC-Aluminium-Blisterpackungen mit 60 Tabletten.

OPA/Aluminium/PVC-Aluminium-Einzeldosisblisterpackungen mit 60 x 1 Tabletten.

Weißer Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit Trockenmittel und einem weißem, undurchsichtigen Schraubdeckel aus Polypropylen (PP) mit Induktionssiegel in Packungen mit 60 oder 180 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

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

7016398.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. November 2025

10. STAND DER INFORMATION

November 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig