

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ISENTRESS 400 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de raltegravir (potásico).

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 26,06 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido de color rosa, que presenta forma ovalada, con la inscripción “227” grabada en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ISENTRESS está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) (ver las secciones 4.2, 4.4, 5.1 y 5.2).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe instaurarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Posología

ISENTRESS se debe usar en combinación con otros antirretrovirales (ARTs) activos (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Adultos

La dosis recomendada es de 400 mg (un comprimido) dos veces al día.

Población pediátrica

La dosis recomendada para pacientes pediátricos que pesen al menos 25 kg es de 400 mg (un comprimido) dos veces al día. Si no pueden tragar un comprimido, considerar el uso del comprimido masticable.

Formulaciones y concentraciones adicionales disponibles

ISENTRESS también está disponible en una formulación en comprimido masticable y en formulación en granulado para suspensión oral. Para obtener más información sobre la posología, consultar las fichas técnicas del comprimido masticable y del granulado para suspensión oral.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de raltegravir en recién nacidos prematuros (< 37 semanas de gestación) y de bajo peso al nacer (< 2.000 g). No se dispone de datos en esta población y no se pueden hacer recomendaciones posológicas.

La dosis máxima para el comprimido masticable es de 300 mg dos veces al día. Debido a que las formulaciones tienen perfiles farmacocinéticos diferentes, no se deben sustituir ni los comprimidos masticables ni el granulado para suspensión oral por el comprimido de 400 mg o por el comprimido de 600 mg (ver sección 5.2). Los comprimidos masticables y el granulado para suspensión oral no han sido estudiados en adolescentes (de 12 a 18 años) o adultos infectados por el VIH.

ISENTRESS también está disponible para adultos y pacientes pediátricos (con un peso de al menos 40 kg) en comprimido de 600 mg que se administra como 1.200 mg una vez al día (dos comprimidos de 600 mg) para pacientes no tratados previamente o para pacientes virológicamente suprimidos en tratamiento inicial con ISENTRESS 400 mg dos veces al día. No se debe usar el comprimido de 400 mg para administrar la pauta posológica de 1.200 mg una vez al día. Para obtener más información sobre la posología, consultar la ficha técnica del comprimido de 600 mg.

Pacientes de edad avanzada

Existe poca información sobre el uso de raltegravir en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Por consiguiente, ISENTRESS se debe usar con precaución en esta población.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presentan insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, ISENTRESS se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración

Vía oral.

ISENTRESS 400 mg comprimidos se puede administrar con o sin comida.

No se deben masticar, machacar o partir los comprimidos, debido a que se anticiparían cambios en el perfil farmacocinético.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

Se debe advertir a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por el VIH y que no se ha demostrado que evite la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sanguíneo. A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Raltegravir tiene una barrera genética a la resistencia relativamente baja. Por consiguiente, siempre que sea posible, raltegravir se debe administrar con otros dos ARTs activos para reducir al mínimo el potencial de fracaso virológico y el desarrollo de resistencia (ver sección 5.1).

En pacientes no tratados previamente, los datos del estudio clínico sobre el uso de raltegravir están limitados al uso en combinación con dos inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI) (emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato).

Depresión

Se ha notificado depresión, incluyendo ideas y conductas suicidas, especialmente en pacientes con antecedentes preexistentes de depresión o enfermedad mental. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes preexistentes de depresión o enfermedad mental.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, raltegravir se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida la hepatitis crónica, tienen una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral de combinación y se deben controlar de acuerdo con la práctica convencional. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o la suspensión del tratamiento.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con tratamiento antirretroviral de combinación presentan un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

Osteonecrosis

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluido el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunosupresión grave, el aumento del índice de masa corporal), se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección por el VIH avanzada y/o exposición a largo plazo al tratamiento antirretroviral de combinación. Se debe advertir a los pacientes que acudan al médico si desarrollan molestias y dolor articular, rigidez articular o dificultad de movimiento.

Síndrome de reconstitución inmune

En los pacientes infectados por el VIH con inmunodeficiencia grave en el momento de la instauración del tratamiento antirretroviral de combinación (TARC) se puede producir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales, la cual puede causar trastornos clínicos graves o agravar los síntomas. Habitualmente, dichas reacciones se observan en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focales y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (antes conocido como *Pneumocystis carinii*). Se deben evaluar todos los síntomas inflamatorios y se debe instaurar un tratamiento cuando sea necesario.

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Antiácidos

La administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen aluminio y magnesio dio lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. No se recomienda la administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio (ver sección 4.5).

Rifampicina

Raltegravir se debe usar con precaución cuando se administre simultáneamente con inductores potentes de la uridin difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ej., rifampicina). La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir; se desconoce el impacto sobre la eficacia de raltegravir. Sin embargo, si la administración simultánea con rifampicina es inevitable, se

puede considerar duplicar la dosis de raltegravir en adultos. No existen datos acerca de cómo administrar simultáneamente raltegravir con rifampicina en pacientes menores de 18 años (ver sección 4.5).

Miopatía y rabdomiólisis

Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis. Utilizar con precaución en pacientes que hayan tenido en el pasado miopatía o rabdomiólisis o que tengan cualquier factor desencadenante, incluyendo otros medicamentos asociados a estas enfermedades (ver sección 4.8).

Reacciones cutáneas graves y de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones cutáneas graves, potencialmente mortales y mortales en pacientes tratados con raltegravir, en la mayoría de los casos simultáneamente con otros medicamentos asociados con estas reacciones. Estas incluyen casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por erupción, síntomas generales y, a veces, disfunción de órganos, incluyendo fallo hepático. Interrumpa inmediatamente raltegravir y otros agentes sospechosos si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas graves o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, aunque no se limita a, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico, incluyendo transaminasas hepáticas, se debe controlar y se debe iniciar un tratamiento apropiado. El retraso en la interrupción del tratamiento con raltegravir u otros agentes sospechosos, después de la aparición de erupción grave, puede desencadenar una reacción potencialmente mortal.

Erupción

La aparición de erupción se produjo con más frecuencia en pacientes tratados previamente con regímenes que contenían raltegravir y darunavir en comparación con los pacientes que recibían raltegravir sin darunavir o darunavir sin raltegravir (ver sección 4.8).

Lactosa

Los comprimidos recubiertos con película de ISENTRESS contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios *in vitro* indicaron que raltegravir no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 (CYP), no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A, no inhibe las UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs) 1A1 y 2B7, no induce la CYP3A4 y no inhibe el transporte mediado por la glucoproteína P. Según estos datos, no cabe esperar que raltegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o de la glucoproteína P.

Según los resultados de estudios *in vitro* e *in vivo*, raltegravir se elimina principalmente metabolizándose por glucuronidación por la vía mediada por la UGT1A1.

Se observó una considerable variabilidad interindividual e intraindividual en la farmacocinética de raltegravir.

Efecto de raltegravir sobre la farmacocinética de otros medicamentos

En estudios de interacciones, raltegravir no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de etravirina, maraviroc, tenofovir disoproxil fumarato, anticonceptivos hormonales, metadona, midazolam o boceprevir.

En algunos estudios, la administración simultánea de raltegravir con darunavir produjo un descenso moderado de las concentraciones plasmáticas de darunavir; se desconoce el mecanismo de este efecto. Sin embargo, el efecto de raltegravir sobre las concentraciones plasmáticas de darunavir no parece ser clínicamente significativo.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de raltegravir

Dado que raltegravir se metaboliza principalmente a través de la UGT1A1, se debe tener precaución cuando raltegravir se administra simultáneamente con inductores potentes de la UGT1A1 (p. ej. rifampicina). Rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir; se desconoce el impacto sobre la eficacia de raltegravir. Sin embargo, si la administración simultánea con rifampicina es inevitable, se puede considerar duplicar la dosis de raltegravir en adultos. No existen datos acerca de cómo administrar simultáneamente raltegravir con rifampicina en pacientes menores de 18 años (ver sección 4.4). Se desconoce el efecto que tienen otros inductores potentes de las enzimas que metabolizan medicamentos, como fenitoína y fenobarbital, sobre la UGT1A1. Inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, etravirina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de San Juan, pioglitazona) se pueden utilizar con la dosis recomendada de raltegravir.

La administración simultánea de raltegravir con medicamentos que se sabe que son inhibidores potentes de la UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Inhibidores menos potentes de la UGT1A1 (por ejemplo, indinavir, saquinavir) también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de raltegravir, aunque en menor medida comparado con atazanavir. Asimismo, tenofovir disoproxil fumarato puede incrementar las concentraciones plasmáticas de raltegravir, sin embargo, se desconoce el mecanismo de este efecto (ver Tabla 1). En los ensayos clínicos, un gran número de pacientes utilizaron atazanavir y/o tenofovir disoproxil fumarato en un tratamiento de base optimizado (TBO) produciendo aumentos de las concentraciones plasmáticas de raltegravir. El perfil de seguridad observado en pacientes que utilizaron atazanavir y/o tenofovir disoproxil fumarato fue similar al perfil de seguridad de los pacientes que no utilizaron estos medicamentos, por lo que no es necesario ajustar la dosis.

La administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen cationes metálicos divalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, dando lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. La toma de un antiácido que contiene aluminio y magnesio, dentro de las 6 horas posteriores de haber tomado raltegravir, redujo significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. Por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio. La administración simultánea de raltegravir con un antiácido que contiene carbonato de calcio disminuyó los niveles plasmáticos de raltegravir; sin embargo, esta interacción no se considera clínicamente significativa. Por lo tanto, no se requiere ningún ajuste de dosis cuando se administra raltegravir simultáneamente con antiácidos que contienen carbonato de calcio.

La administración simultánea de raltegravir con otros medicamentos que aumentan el pH gástrico (p. ej., omeprazol y famotidina) puede aumentar la tasa de absorción de raltegravir y resultar en un aumento de los niveles plasmáticos de raltegravir (ver Tabla 1). Los perfiles de seguridad del subgrupo de pacientes que en los ensayos clínicos de fase III estaban tomando inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H₂, fueron comparables con aquellos que no estaban tomando estos antiácidos. Por lo tanto, no se requiere ningún ajuste de dosis con el uso de inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H₂.

Todos los estudios de interacción fueron realizados en adultos.

Tabla 1
Datos de interacción farmacocinética

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
ANTIRRETROVIRALES		
<i>Inhibidores de la proteasa (IP)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑41 % AUC de raltegravir ↑77 % C _{12 hr} de raltegravir ↑24 % C _{máx} de raltegravir (inhibición de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓24 % AUC de raltegravir ↓55 % C _{12 hr} de raltegravir ↓18 % C _{máx} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg dosis única)	↓36 % AUC de raltegravir ↓21 % C _{12 hr} de raltegravir ↓36 % C _{máx} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
etravirina (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓10 % AUC de raltegravir ↓34 % C _{12 hr} de raltegravir ↓11 % C _{máx} de raltegravir (inducción de UGT1A1) ↑10 % AUC de etravirina ↑17 % C _{12 hr} de etravirina ↑4 % C _{máx} de etravirina	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de etravirina.
<i>Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI)</i>		
tenofovir disoproxilo fumarato (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑49 % AUC de raltegravir ↑3 % C _{12 hr} de raltegravir ↑64 % C _{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido) ↓10 % AUC de tenofovir ↓13 % C _{24 hr} de tenofovir ↓23 % C _{máx} de tenofovir	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de tenofovir disoproxilo fumarato.
<i>Inhibidores del CCR5</i>		
maraviroc (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓37 % AUC de raltegravir ↓28 % C _{12 hr} de raltegravir ↓33 % C _{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido) ↓14 % AUC de maraviroc ↓10 % C _{12 hr} de maraviroc ↓21 % C _{máx} de maraviroc	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de maraviroc.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
ANTIVIRALES PARA EL VHC		
<i>Inhibidores de la proteasa NS3/4A (IP)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg dosis única)	↑ 4 % AUC de raltegravir ↓ 25 % C _{12 hr} de raltegravir ↑ 11 % C _{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de boceprevir.
ANTIMICROBIANOS		
<i>Antimicobacterianos</i>		
rifampicina (raltegravir 400 mg dosis única)	↓40 % AUC de raltegravir ↓61 % C _{12 hr} de raltegravir ↓38 % C _{máx} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Si la administración simultánea con rifampicina es inevitable, se puede considerar duplicar la dosis de raltegravir (ver sección 4.4).
SEDANTES		
midazolam (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓8 % AUC de midazolam ↑3 % C _{máx} de midazolam	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de midazolam. Estos resultados indican que raltegravir no es un inductor ni un inhibidor de la CYP3A4, por lo que no se prevé que raltegravir afecte a la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de la CYP3A4.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
ANTIÁCIDOS QUE CONTIENEN UN CATION METÁLICO		
<p>antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↓49 % AUC de raltegravir ↓63 % C_{12 hr} de raltegravir ↓44 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>2 horas antes de la toma de raltegravir</u> ↓51 % AUC de raltegravir ↓56 % C_{12 hr} de raltegravir ↓51 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>2 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓30 % AUC de raltegravir ↓57 % C_{12 hr} de raltegravir ↓24 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>6 horas antes de la toma de raltegravir</u> ↓13 % AUC de raltegravir ↓50 % C_{12 hr} de raltegravir ↓10 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>6 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓11 % AUC de raltegravir ↓49 % C_{12 hr} de raltegravir ↓10 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(quelación de cationes metálicos)</p>	<p>Los antiácidos que contienen aluminio y magnesio reducen los niveles plasmáticos de raltegravir. No se recomienda la administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio.</p>
<p>Antiácido que contiene carbonato de calcio (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↓55 % AUC de raltegravir ↓32 % C_{12 hr} de raltegravir ↓52 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(quelación de cationes metálicos)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.</p>
ANTAGONISTAS H2 E INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
<p>omeprazol (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↑37 % AUC de raltegravir ↑24 % C_{12 hr} de raltegravir ↑51 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(aumento de la solubilidad)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.</p>
<p>famotidina (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↑44 % AUC de raltegravir ↑6 % C_{12 hr} de raltegravir ↑60 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(aumento de la solubilidad)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.</p>

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Etinilestradiol Norelgestromina (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓2 % AUC de etinilestradiol ↑6 % C _{máx} de etinilestradiol ↑14 % AUC de norelgestromina ↑29 % C _{máx} de norelgestromina	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de los anticonceptivos hormonales (a base de estrógenos y/o de progesterona).
ANALGÉSICOS OPIOIDES		
metadona (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↔ AUC de metadona ↔ C _{máx} de metadona	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de metadona.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (entre 300-1.000 embarazos procedentes de la exposición durante el primer trimestre) que indican que raltegravir 400 mg dos veces al día no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Sólo se debe utilizar raltegravir 400 mg dos veces al día durante el embarazo si el beneficio que se espera obtener justifica el posible riesgo para el feto.

Registro de embarazos de las pacientes tratadas con antirretrovirales

Para vigilar los resultados de la madre y el feto en pacientes a las que se les ha administrado inadvertidamente raltegravir durante el embarazo, se ha creado un Registro de embarazos de las pacientes tratadas con antirretrovirales. Se recomienda que los médicos incluyan a las pacientes en este registro.

Como regla general, cuando se decida utilizar antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y consecuentemente reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta los datos en animales así como la experiencia clínica en mujeres embarazadas con el fin de caracterizar la seguridad para el feto.

Lactancia

Se desconoce si raltegravir/metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que raltegravir/metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Raltegravir no debe utilizarse durante la lactancia. Como regla general, se recomienda que las madres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas machos y hembras con dosis de hasta 600 mg/kg/día que supusieron una exposición 3 veces superior a la exposición observada para la dosis recomendada en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se han notificado mareos en algunos pacientes durante el tratamiento con regímenes que contienen raltegravir. Los mareos podrían afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas en algunos pacientes (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos aleatorizados, se administró raltegravir 400 mg dos veces al día en combinación con pautas posológicas fijas o con un tratamiento de base optimizado a pacientes adultos no tratados previamente (N=547) y a pacientes adultos tratados previamente (N=462) durante 96 semanas. Otros 531 adultos no tratados previamente recibieron raltegravir 1.200 mg una vez al día con emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato durante 96 semanas. Ver sección 5.1.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron cefalea, náuseas y dolor abdominal. Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia fueron el síndrome de reconstitución inmune y erupción. En ensayos clínicos, las tasas de interrupción del tratamiento con raltegravir debido a reacciones adversas fueron del 5% o inferiores.

La rabdomiólisis fue una reacción adversa grave notificada con poca frecuencia en el uso poscomercialización de raltegravir 400 mg dos veces al día.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas por los investigadores causalmente relacionadas con raltegravir (solo o en combinación con otro ART), así como las reacciones adversas determinadas en la experiencia poscomercialización, se muestran a continuación, mediante Sistema de Clasificación de Órganos. La frecuencia de las reacciones adversas se define como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas Raltegravir (solo o en combinación con otro ART)
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	herpes genital, foliculitis, gastroenteritis, herpes simple, infección por herpesvirus, herpes zoster, gripe, absceso en ganglio linfático, molusco contagioso, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Poco frecuentes	papiloma de piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	anemia, anemia por deficiencia de hierro, dolor en ganglios linfáticos, linfadenopatía, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	síndrome de reconstitución inmune, hipersensibilidad medicamentosa, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	disminución del apetito
	Poco frecuentes	caquexia, diabetes mellitus, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hiperfagia, aumento del apetito, polidipsia, trastorno de grasa corporal

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas Raltegravir (solo o en combinación con otro ART)
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	sueños extraños, insomnio, pesadilla, comportamiento anormal, depresión
	Poco frecuentes	trastorno mental, tentativa de suicidio, ansiedad, estado confusional, humor deprimido, depresión mayor, insomnio medio, alteración del humor, ataque de pánico, alteraciones del sueño, pensamiento suicida, comportamiento suicida (particularmente en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica preexistente)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	mareos, cefalea, hiperactividad psicomotora
	Poco frecuentes	amnesia, síndrome del túnel carpiano, trastorno cognitivo, alteración de la atención, mareo postural, disgeusia, hipersomnio, hipoestesia, letargia, alteración de la memoria, migraña, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblores, sueño deficiente
Trastornos oculares	Poco frecuentes	deficiencia visual
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	vértigo
	Poco frecuentes	tinnitus
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	palpitaciones, bradicardia sinusal, extrasístoles ventriculares
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	sofocos, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	disfonía, epistaxis, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dispepsia
	Poco frecuentes	gastritis, malestar abdominal, dolor abdominal superior, abdomen sensible, malestar anorrectal, estreñimiento, sequedad de boca, malestar epigástrico, duodenitis erosiva, eructación, reflujo gastroesofágico, gingivitis, glositis, odinofagia, pancreatitis aguda, úlcera péptica, hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	hepatitis, esteatosis hepática, hepatitis alcohólica, fallo hepático

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas Raltegravir (solo o en combinación con otro ART)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Poco frecuentes	erupción acné, alopecia, dermatitis acneiforme, sequedad de piel, eritema, lipoatrofia facial, hiperhidrosis, lipoatrofia, lipodistrofia adquirida, lipohipertrofia, sudores nocturnos, prurigo, prurito, prurito generalizado, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica, lesión cutánea, urticaria, xeroderma, síndrome de Stevens Johnson, erupción inducida por medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor en el costado, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, osteopenia, dolor en las extremidades, tendinitis, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	insuficiencia renal, nefritis, nefrolitiasis, nocturia, quiste renal, deterioro renal, nefritis tubulointersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	disfunción eréctil, ginecomastia, síntomas menopáusicos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes Poco frecuentes	astenia, cansancio, pirexia malestar en el pecho, escalofríos, edema facial, aumento del tejido graso, sensación de nerviosismo, malestar, bulto submandibular, edema periférico, dolor
Exploraciones complementarias	Frecuentes Poco frecuentes	elevación de la alanina aminotransferasa, linfocitos atípicos, elevación de la aspartato aminotransferasa, elevación de los triglicéridos, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa pancreática en sangre reducción del recuento de neutrófilos absoluto, aumentos de la alcalina fosfatasa, disminución de la albúmina en sangre, elevación de la amilasa en sangre, elevación de la bilirrubina en sangre, elevación del colesterol en sangre, elevación de la creatinina en sangre, elevación de la glucosa en sangre, elevación del nitrógeno ureico en sangre, elevación de la creatinina fosfoquinasa, elevación en ayunas de la glucosa en sangre, presencia de glucosa en orina, elevación de las lipoproteínas de alta densidad, elevación del ratio internacional normalizado, elevación de las lipoproteínas de baja densidad, reducción del recuento de plaquetas, eritrocitos en orina positivo, aumento de la circunferencia de la cintura, aumento de peso, disminución del recuento leucocitario
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	sobredosificación accidental

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de cáncer en los pacientes tratados previamente y en pacientes no tratados previamente que recibieron raltegravir junto con otros agentes antirretrovirales. Los tipos y tasas de cáncer fueron los esperados en una población con inmunodeficiencia intensa. El riesgo de desarrollar cáncer en estos estudios fue similar en los grupos que recibieron raltegravir y en los grupos que recibieron los agentes de comparación.

Se observaron valores analíticos anormales en la creatinina quinasa de grado 2-4 en pacientes tratados con raltegravir. Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis. Utilizar con precaución en pacientes que hayan tenido en el pasado miopatía o rabdomiólisis o que tengan cualquier factor desencadenante, incluyendo otros medicamentos asociados a estas enfermedades (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo normalmente reconocidos, con infección por el VIH avanzada o exposición a largo plazo al tratamiento antirretroviral de combinación (TARC). Se desconoce la frecuencia (ver sección 4.4).

Al inicio del tratamiento antirretroviral de combinación (TARC) se puede originar una reacción inflamatoria como consecuencia de infecciones oportunistas asintomáticas o residuales en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Al menos hubo un caso grave para cada una de las siguientes reacciones adversas clínicas: herpes genital, anemia, síndrome de reconstitución inmune, depresión, trastorno mental, tentativa de suicidio, gastritis, hepatitis, insuficiencia renal, sobredosificación accidental.

En los ensayos clínicos con pacientes tratados previamente, independientemente de la causalidad, se observó erupción con más frecuencia en regímenes que contenían raltegravir y darunavir en comparación con aquellos que contenían raltegravir sin darunavir o darunavir sin raltegravir. La erupción considerada por el investigador como relacionada con el medicamento se produjo en tasas similares. Las tasas de exposición ajustada de erupción (todas las causas) fueron 10,9; 4,2 y 3,8 por 100 pacientes-año (PYR) respectivamente; y para la erupción relacionada con el medicamento fueron 2,4; 1,1 y 2,3 por 100 PYR respectivamente. Las erupciones observadas en los ensayos clínicos fueron de gravedad leve a moderada y no hubo que interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

Pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C

En ensayos clínicos, hubo 79 pacientes co-infectados con hepatitis B, 84 co-infectados con hepatitis C y 8 pacientes co-infectados con hepatitis B y C que fueron tratados con raltegravir en combinación con otros medicamentos para el VIH-1. En general, el perfil de seguridad de raltegravir en los pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C fue similar al observado en los pacientes sin co-infección con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C, aunque las tasas de valores anormales de AST y ALT eran algo mayores en el subgrupo co-infectado con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C.

A las 96 semanas, en los pacientes tratados previamente, los valores analíticos anormales de grado 2 o superiores, que representan un grado de empeoramiento respecto al basal en la AST, ALT o en la bilirrubina total, se produjeron en el 29 %, 34 % y 13 %, respectivamente, de los pacientes co-infectados tratados con raltegravir, en comparación con el 11 %, 10 % y 9 % del resto de los pacientes tratados con raltegravir. A las 240 semanas, en los pacientes no tratados previamente, los valores analíticos anormales de grado 2 o superiores, que representan un grado de empeoramiento respecto al basal en los valores de AST, ALT o en la bilirrubina total, se produjeron en el 22 %, 44 % y 17 %, respectivamente, de los pacientes co-infectados tratados con raltegravir, en comparación con el 13 %, 13 % y 5 % del resto de los pacientes tratados con raltegravir.

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad

Raltegravir ha sido estudiado en 126 niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad infectados por el VIH-1 y tratados previamente con antirretrovirales, en combinación con otros antirretrovirales en el ensayo IMPAACT P1066 (ver las secciones 5.1 y 5.2). De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de raltegravir.

En estos 96 niños y adolescentes, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento en la semana 48 fueron comparables a las observadas en adultos.

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de hiperactividad psicomotora de grado 3, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una erupción alérgica grave de grado 2 relacionada con el medicamento.

Un paciente experimentó alteraciones de laboratorio relacionadas con el medicamento, alteraciones de los niveles de la AST de grado 4 y de la ALT de grado 3, las cuales se consideraron graves.

Lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad

Raltegravir ha sido estudiado también en 26 lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad infectados por el VIH-1, en combinación con otros agentes antirretrovirales en el ensayo IMPAACT P1066 (ver las secciones 5.1 y 5.2).

En estos 26 lactantes, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la semana 48 fueron comparables a las observadas en adultos.

Un paciente experimentó una erupción alérgica grave de grado 3 relacionada con el medicamento que condujo a la suspensión del tratamiento.

Recién nacidos expuestos al VIH-1

En el ensayo IMPAACT P1110 (ver sección 5.2), los lactantes elegibles tenían al menos 37 semanas de gestación y pesaban un mínimo de 2 kg. Dieciséis (16) recién nacidos recibieron 2 dosis de ISENTRESS en las primeras 2 semanas de vida y 26 recién nacidos recibieron la dosis diaria durante 6 semanas; todos tuvieron un seguimiento de 24 semanas. No hubo experiencias clínicas adversas relacionadas con el medicamento y sí hubo tres experiencias adversas relacionadas con el medicamento en las pruebas de laboratorio (una neutropenia transitoria de Grado 4 en un paciente que recibió zidovudina para la prevención de la transmisión de madre a hijo (PTMH) y dos elevaciones de la bilirrubina (una de Grado 1 y otra de Grado 2) que no se consideraron graves y no requirieron tratamiento específico).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**.

4.9 Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento en el caso de sobredosis de raltegravir.

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas convencionales de soporte; por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, llevar a cabo una vigilancia clínica (que incluya la realización de un electrocardiograma) e instaurar un tratamiento de soporte si es necesario. Se debe tener en cuenta que raltegravir se presenta para uso clínico en forma de la sal de potasio. Se desconoce en qué medida se puede dializar raltegravir.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiviral para uso sistémico, otros antivirales, código ATC: J05AX08.

Mecanismo de acción

Raltegravir es un inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa que es activo frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). Raltegravir inhibe la actividad catalítica de la integrasa, una enzima codificada por el VIH y necesaria para la replicación viral. La inhibición de la integrasa evita la inserción covalente o integración del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped. Los genomas del VIH que no se integran no pueden dirigir la producción de nuevas partículas virales infecciosas, por lo que inhibir la integración evita la propagación de la infección viral.

Actividad antiviral *in vitro*

Raltegravir en concentraciones de 31 ± 20 nM inhibió en un 95% (IC_{95}) la replicación del VIH-1 (relativo a un cultivo infectado por virus no tratado) en cultivos de linfocitos T humanos infectados por la variante H9IIIB del VIH-1 adaptada a la línea celular. Además, raltegravir inhibió la replicación viral en cultivos de monocitos humanos de sangre periférica activados por mitógenos e infectados por diversos aislados clínicos primarios del VIH-1, entre ellos aislados de 5 subtipos no B y aislados resistentes a inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa. En un ensayo de infección monociclo, raltegravir inhibió la infección de 23 aislados del VIH que representaban 5 subtipos no B y 5 formas recombinantes circulantes con valores IC_{50} que oscilaban desde 5 hasta 12 nM.

Resistencia

La mayoría de los virus aislados de pacientes en los que ha fracasado raltegravir mostraban un elevado nivel de resistencia a raltegravir como consecuencia de la aparición de dos o más mutaciones en la integrasa. La mayoría presentaba una mutación en el aminoácido de la posición 155 (N155 cambio por H), en el aminoácido de la posición 148 (Q148 cambio por H, K o R) o en el aminoácido de la posición 143 (Y143 cambio por H, C o R) y una o más mutaciones adicionales de la integrasa (por ej., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R y S230R). Las mutaciones reducen la susceptibilidad del virus a raltegravir y la adición de otras mutaciones disminuye aún más la susceptibilidad a raltegravir. Los factores que reducían la probabilidad de desarrollar resistencia eran una carga viral baja en el período basal y el uso de otros antirretrovirales activos. Las mutaciones que confieren resistencia a raltegravir generalmente también confieren resistencia a elvitegravir, un inhibidor de la transferencia de las hebras mediada por la integrasa. Las mutaciones en el aminoácido 143 confieren mayor resistencia a raltegravir que a elvitegravir y la mutación E92Q confiere mayor resistencia a elvitegravir que a raltegravir. Los virus que albergan una mutación en el aminoácido 148, junto con una o más mutaciones adicionales de resistencia a raltegravir, pueden tener también resistencia clínicamente significativa a dolutegravir.

Experiencia clínica

La evidencia de la eficacia de raltegravir se basó en el análisis de los datos de 96 semanas de dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2, Protocolos 018 y 019) en pacientes adultos infectados con el VIH-1 tratados previamente con antirretrovirales y en el análisis de los datos de 240 semanas de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo (STARTMRK, Protocolo 021) en pacientes adultos infectados con el VIH-1 no tratados previamente con antirretrovirales.

Eficacia

Pacientes adultos tratados previamente

Los ensayos BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 (ensayos multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo) evaluaron la seguridad y la actividad antirretroviral de raltegravir en dosis de 400 mg dos veces al día frente al placebo en una combinación con TBO, en pacientes infectados por el VIH, de 16 años de edad o mayores, con resistencia documentada a por lo menos 1 fármaco de cada una de las 3 clases de tratamientos antirretrovirales (INTI, INNTI e IP). Antes de la aleatorización, el investigador eligió el TBO para cada paciente basándose en los tratamientos previos que había recibido el paciente y en los resultados de las pruebas de resistencia viral genotípica y fenotípica en el período basal.

Los datos demográficos (sexo, edad y raza) y las características basales de los pacientes de los grupos que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día y placebo eran similares. Los pacientes habían recibido previamente una mediana de 12 antirretrovirales durante una mediana de 10 años. En el TBO se usó una mediana de 4 antirretrovirales.

Análisis de los resultados a las 48 y 96 semanas

Los resultados duraderos (semana 48 y semana 96) agrupados de los pacientes que recibieron la dosis recomendada de raltegravir de 400 mg dos veces al día en los estudios BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2
Resultados de eficacia en las semanas 48 y 96

Estudios BENCHMRK 1 y 2 agrupados	48 Semanas		96 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)
Porcentaje de ARN del VIH < 400 copias/ml (IC del 95 %)				
Todos los pacientes [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Características basales [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 copias/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 células/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Puntuación de sensibilidad (PSG) [§]				
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 y más	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Porcentaje de ARN del VIH < 50 copias/ml (IC del 95%)				
Todos los pacientes [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Características basales [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 copias/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 células/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Puntuación de sensibilidad (PSG) [§]				
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 y más	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

Estudios BENCHMRK 1 y 2 agrupados	48 Semanas		96 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)
Parámetro				
Cambio medio en el recuento de células CD4 (IC del 95 %), células/mm³				
Todos los pacientes [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Características basales [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 copias/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 células/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Puntuación de sensibilidad (PSG) [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 o más	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Los pacientes que no completaron el tratamiento se consideraron fracasos: se consideró que en los pacientes que se retiraron prematuramente el tratamiento habría fracasado después. Se comunican los porcentajes de pacientes con respuesta y los intervalos de confianza (IC) del 95 % correspondiente.

[‡] Para los análisis por factores pronósticos, los fracasos virológicos fueron arrastrados para porcentajes <400 y 50 copias/ml. Para los cambios medios en el recuento de células CD4 se usó el valor basal arrastrado para los fracasos virológicos.

[§] La puntuación de sensibilidad genotípica (PSG) se definió como el número total de ART orales en el tratamiento de base optimizado (TBO) frente a los cuales el aislado viral de un paciente fue sensible desde el punto de vista genotípico según los resultados de las pruebas de resistencia genotípica. El uso de enfuvirtida en TBO en los pacientes no tratados previamente con enfuvirtida se consideró como un fármaco activo en TBO. Asimismo, el uso de darunavir en TBO en los pacientes no tratados previamente con darunavir se consideró como un fármaco activo en TBO.

Raltegravir alcanzó unas respuestas virológicas (utilizando la aproximación No finalización=Fracaso) de unas concentraciones de ARN del VIH de < 50 copias/ml en el 61,7 % de los pacientes en la semana 16, del 62,1 % en la semana 48 y del 57,0 % en la semana 96. Algunos pacientes experimentaron recaída virológica entre la semana 16 y la semana 96. Los factores asociados al fracaso son carga viral alta en el período basal y TBO que no incluyese al menos un agente activo potente.

Cambio a raltegravir

Los estudios SWITCHMRK 1 y 2 (Protocolos 032 y 033) evaluaron a pacientes infectados con el VIH que recibían tratamiento supresor (ARN del VIH < 50 copias/ml en la selección; régimen estable > 3 meses) con lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 comprimidos dos veces al día más al menos 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa y que se aleatorizaron 1:1 para continuar con lopinavir (+) ritonavir 2 comprimidos dos veces al día (n=174 y n=178, respectivamente) o para sustituir lopinavir (+) ritonavir con raltegravir 400 mg dos veces al día (n=174 y n=176, respectivamente). No se excluyeron los pacientes con antecedentes de fracaso virológico y no se limitó el número de tratamientos antirretrovirales previos.

Estos estudios se cancelaron después del análisis de eficacia principal en la semana 24 puesto que no lograron demostrar la no inferioridad de raltegravir frente a lopinavir (+) ritonavir. En ambos estudios, en la semana 24, la supresión del ARN del VIH hasta menos de 50 copias/ml se mantuvo en el 84,4 % del grupo de raltegravir frente al 90,6 % del grupo de lopinavir (+) ritonavir, (no finalización=fracaso). Ver la sección 4.4 referente a la necesidad de administrar raltegravir con otros dos agentes activos.

Pacientes adultos no tratados previamente

STARTMRK (ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento activo) evaluó la seguridad y actividad antirretroviral de raltegravir 400 mg dos veces al día frente a efavirenz 600 mg al acostarse, en una combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxilo fumarato, en

pacientes infectados con el VIH no tratados previamente con ARN del VIH > 5.000 copias/ml. La aleatorización se estratificó en la selección según las concentraciones de ARN del VIH (≤ 50.000 copias/ml y > 50.000 copias/ml) y el estatus de hepatitis B o C (positivo o negativo).

Los datos demográficos del paciente (sexo, edad y raza) y las características basales eran comparables entre el grupo que recibía raltegravir 400 mg dos veces al día y el grupo que recibía efavirenz 600 mg al acostarse.

Resultados del análisis de 48 y 240 semanas

En cuanto a la variable principal de eficacia, la proporción de pacientes que alcanzan ARN del VIH < 50 copias/ml en la semana 48 fue 241/280 (86,1 %) en el grupo que recibía raltegravir y 230/281 (81,9 %) en el grupo que recibía efavirenz. La diferencia en el tratamiento (raltegravir - efavirenz) fue 4,2 % con el correspondiente IC del 95 % de (-1,9; 10,3) que establece que raltegravir no es inferior a efavirenz (valor p para la no inferioridad < 0,001). A la semana 240, la diferencia de tratamiento (raltegravir - efavirenz) fue 9,5 % con el correspondiente IC del 95 % de (1,7; 17,3). Los resultados de las semanas 48 y 240 para los pacientes que recibían la dosis recomendada de raltegravir 400 mg dos veces al día de STARTMRK se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3
Resultado de eficacia en las semanas 48 y 240

Estudio STARTMRK	48 Semanas		240 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)
Porcentaje del ARN del VIH < 50 copias/ml (IC del 95 %)				
Todos los pacientes [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Característica basal [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 copias/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Recuento CD4 ≤ 50 células/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 células/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Subtipo viral Clado B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Clado no B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)

Estudio STARTMRK	48 Semanas		240 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)
Media del cambio en linfocitos CD4 (IC del 95 %), células/mm³				
Todos los pacientes [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Característica basal [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 copias/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Recuento CD4 ≤ 50 células/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 células/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Subtipo viral Clado B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Clado no B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Los pacientes que no completaron el tratamiento se consideraron fracasos: se consideró que en los pacientes que se retiraron prematuramente el tratamiento habrían fracasado después. Se comunican los porcentajes de pacientes con respuesta y los intervalos de confianza (IC) del 95 % correspondiente.

[‡] Para los análisis por factores pronósticos, los fracasos virológicos fueron arrastrados para porcentajes <50 y 400 copias/ml. Para los cambios medios en el recuento de células CD4 se usó el valor basal arrastrado para los fracasos virológicos.

Notas: Los análisis están basados en todos los datos disponibles.

Raltegravir y efavirenz se administraron con emtricitabina (+) tenofovir disoproxilo fumarato.

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad

En el ensayo clínico multicéntrico abierto de Fase I/II IMPAACT P1066, se evaluó el perfil farmacocinético, la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de raltegravir en niños infectados por el VIH. En este ensayo participaron 126 niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad tratados previamente. Los pacientes fueron estratificados por edad, incluyendo primero a los adolescentes y luego sucesivamente a los niños más pequeños. Los pacientes recibieron la formulación en comprimido de 400 mg (de 6 a 18 años de edad) o la formulación en comprimido masticable (de 2 a menos de 12 años de edad). Raltegravir fue administrado junto con TBO.

La fase de búsqueda de la dosis inicial incluyó una evaluación farmacocinética intensiva. La selección de la dosis se basó en alcanzar exposiciones de raltegravir en plasma y concentraciones mínimas similares a las observadas en adultos, y una seguridad a corto plazo aceptable. Después de la selección de la dosis, otros pacientes fueron incluidos para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia a largo plazo. De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de raltegravir (ver sección 4.2).

Tabla 4
Características Basales y Resultados de Eficacia a las semanas 24 y 48 procedentes del ensayo IMPAACT P1066 (de 2 a 18 años de edad)

Parámetro	Población en la dosis final	
	N=96	
Demográficos		
Edad (años), mediana [intervalo]	13 [2 – 18]	
Género masculino	49%	
Raza		
Caucásica	34%	
Negra	59%	
Características basales		
ARN plasmático del VIH-1 (log ₁₀ copias/ml), media [intervalo]	4,3 [2,7 - 6]	
Recuento de células CD4 (células/mm ³), mediana [intervalo]	481 [0 – 2.361]	
Porcentaje de CD4, mediana [intervalo]	23,3% [0 – 44]	
ARN del VIH-1 >100.000 copias/ml	8%	
CDC para VIH categoría B o C	59%	
Uso previo de un ART por clase		
INNTI	78%	
IP	83%	
	Semana 24	Semana 48
Respuesta		
Descenso ≥1 log ₁₀ ARN del VIH respecto a la basal o <400 copias/ml	72%	79%
ARN del VIH <50 copias/ml	54%	57%
Media del incremento del recuento de células CD4 respecto a la basal (%)	119 células/mm ³ (3,8%)	156 células/mm ³ (4,6%)

Lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad

En el ensayo IMPAACT P1066 se reclutaron también lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad infectados por el VIH que habían recibido tratamiento antirretroviral previo, ya fuera como profilaxis para la prevención de la transmisión de madre a hijo (PTMH) y/o como tratamiento antirretroviral de combinación para la infección por el VIH. Raltegravir se administró como formulación en granulado para suspensión oral independientemente de la comida, en combinación con TBO que incluía lopinavir más ritonavir en dos tercios de los pacientes.

Tabla 5
Características basales y resultados de eficacia a las semanas 24 y 48 procedentes del ensayo IMPAACT P1066 (de 4 semanas a menos de 2 años de edad)

Parámetro	N=26	
	Demográficos	
Edad (semanas), mediana [intervalo]	28 [4 -100]	
Género masculino	65%	
Raza		
Caucásica	8%	
Negra	85%	
Características basales		
ARN plasmático del VIH-1 (log ₁₀ copias/ml), media [intervalo]	5,7 [3,1 - 7]	
Recuento de células CD4 (células/mm ³), mediana [intervalo]	1.400 [131 -3.648]	
Porcentaje de CD4, mediana [intervalo]	18,6% [3,3 – 39,3]	
ARN del VIH-1 >100.000 copias/ml	69%	
CDC para VIH categoría B o C	23%	
Uso previo de un ART por clase		
INNTI	73%	
INTI	46%	
IP	19%	

Parámetro	N=26	
	Semana 24	Semana 48
Respuesta		
Descenso $\geq 1 \log_{10}$ ARN del VIH respecto a la basal o <400 copias/ml	91%	85%
ARN del VIH <50 copias/ml	43%	53%
Media del incremento del recuento de células CD4 respecto a la basal (%)	500 células/mm ³ (7,5%)	492 células/mm ³ (7,8%)
Fracaso virológico	Semana 24	Semana 48
Ausencia de respuesta	0	0
Rebote	0	4
Número con genotipo disponible*	0	2

*Un paciente tenía una mutación en la posición 155.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Como se ha demostrado en voluntarios sanos a los que se les han administrado dosis orales únicas de raltegravir en ayunas, raltegravir se absorbe rápidamente, con un $T_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 3 horas después de su administración. El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de raltegravir aumentan de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 1.600 mg. La $C_{12\text{ hr}}$ de raltegravir aumenta de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 800 mg y aumenta de forma ligeramente menos proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 1.600 mg. No se ha establecido la proporcionalidad de la dosis en pacientes.

Con la posología de dos veces al día, el estado de equilibrio farmacocinético se alcanza rápidamente, aproximadamente en los 2 días siguientes a la administración. La acumulación según el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ es escasa o nula y hay una ligera acumulación según la $C_{12\text{ hr}}$. La biodisponibilidad absoluta de raltegravir no se ha determinado.

Raltegravir se puede administrar con o sin alimentos. En los estudios fundamentales de eficacia y de seguridad realizados en pacientes infectados con el VIH, raltegravir se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Cuando se administraron múltiples dosis de raltegravir tras una comida moderada en grasas, el AUC de raltegravir no se vio afectado en un grado clínicamente significativo, observándose un aumento del 13 % respecto a la administración en ayunas. La $C_{12\text{ hr}}$ de raltegravir fue 66 % superior y la $C_{m\acute{a}x}$ fue 5 % superior tras una comida moderada en grasas en comparación con la administración en ayunas. La administración de raltegravir tras una comida rica en grasas aumentó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ aproximadamente 2 veces y aumentó la $C_{12\text{ hr}}$ en 4,1 veces. La administración de raltegravir tras una comida baja en grasas redujo el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 46 % y un 52 %, respectivamente; la $C_{12\text{ hr}}$ permaneció básicamente invariable. La ingesta de alimentos parece aumentar la variabilidad farmacocinética respecto al ayuno.

En conjunto, se observó una considerable variabilidad en la farmacocinética de raltegravir. Para la $C_{12\text{ hr}}$ observada en BENCHMRK 1 y 2, el coeficiente de variación (CV) para la variabilidad interindividual fue = 212 % y el CV para la variabilidad intraindividual fue = 122 %. Las fuentes de variabilidad pueden ser, entre otras, diferencias en la administración simultánea con alimentos y los medicamentos administrados simultáneamente.

Distribución

Aproximadamente el 83 % de raltegravir se une a las proteínas plasmáticas humanas en el intervalo de concentraciones de 2 a 10 micromolar (μM).

Raltegravir atravesó fácilmente la placenta en ratas, pero no penetró en el cerebro en una magnitud apreciable.

En dos estudios en pacientes infectados por el VIH-1 que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día, raltegravir fue detectado fácilmente en el líquido cefalorraquídeo. En el primer estudio (n=18) la

mediana de las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo fue del 5,8% (intervalo de 1 a 53,5%) de la correspondiente concentración en plasma. En el segundo estudio (n=16), la mediana de las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo fue del 3% (intervalo de 1 a 61%) de la correspondiente concentración en plasma. Estas proporciones de medianas son aproximadamente de 3 a 6 veces inferiores que la fracción libre de raltegravir en plasma.

Biotransformación y excreción

La semivida terminal aparente de raltegravir es aproximadamente de 9 horas, con una fase alfa de la semivida más corta (aproximadamente 1 hora), que supone la mayor parte del AUC. Tras la administración de una dosis oral de raltegravir marcado radiactivamente, aproximadamente el 51 % de la dosis se excretó por las heces y el 32 % por la orina. En las heces sólo estaba presente raltegravir, gran parte del cual es probable que procediera de la hidrólisis de raltegravir-glucurónido secretado en la bilis, como se observó en especies de animales en los estudios preclínicos. En la orina se detectaron dos compuestos, raltegravir y raltegravir-glucurónido, los cuales representaron aproximadamente el 9 % y el 23 % de la dosis, respectivamente. El principal compuesto en la circulación sanguínea fue raltegravir y representó aproximadamente el 70 % de la radiactividad total; el resto de radiactividad en el plasma estaba en forma de raltegravir-glucurónido. Estudios en los que se utilizaron inhibidores químicos selectivos de isoformas y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) expresados en el ADNc han demostrado que la UGT1A1 es la principal enzima responsable de la formación de raltegravir-glucurónido. Por lo tanto, los datos indican que el principal mecanismo de aclaramiento de raltegravir en los seres humanos es la glucuronidación mediada por la UGT1A1.

Polimorfismo de la UGT1A1

En una comparación de 30 pacientes con genotipo *28/*28 con 27 pacientes con genotipo natural, la media geométrica proporcional (IC 90 %) del AUC fue 1,41 (0,96, 2,09) y la media geométrica proporcional de la $C_{12\text{hr}}$ fue 1,91 (1,43, 2,55). En pacientes que presentan actividad reducida de la UGT1A1, no se considera necesario ajustar la dosis debido al polimorfismo genético.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Según un estudio de comparación de formulación en voluntarios adultos sanos, el comprimido masticable y el granulado para suspensión oral tienen una mayor biodisponibilidad oral en comparación con el comprimido de 400 mg. En este estudio, la administración del comprimido masticable con una comida rica en grasa condujo a un promedio de un 6 % de reducción en el AUC, de un 62 % de disminución en la $C_{\text{máx}}$ y de un 188 % de aumento en la $C_{12\text{hr}}$ en comparación con la administración en ayunas. La administración del comprimido masticable con una comida rica en grasa no afecta a la farmacocinética de raltegravir de forma clínicamente relevante, por lo que el comprimido masticable se puede administrar sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. No se ha estudiado el efecto de los alimentos en la formulación en granulado para suspensión oral.

La tabla 6 muestra los parámetros farmacocinéticos observados con el comprimido de 400 mg, con el comprimido masticable y con el granulado para suspensión oral, por peso corporal.

Tabla 6

Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir en el ensayo IMPAACT P1066 siguiendo las recomendaciones de Dosis de la Sección 4.2 (excluyendo recién nacidos)

Peso corporal	Formulación	Dosis	N*	Media geométrica (%CV[†]) AUC_{0-12hr} (µM•h)	Media geométrica (%CV[†]) C_{12hr} (nM)
≥ 25 kg	Comprimido recubierto con película	400 mg dos veces al día	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Comprimido masticable	Posología en función del peso, ver las tablas de posología para el comprimido masticable	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
De 11 a menos de 25 kg	Comprimido masticable	Posología en función del peso, ver las tablas de posología para el comprimido masticable	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
De 3 a menos de 20 kg	Suspensión oral	Posología en función del peso, ver la tabla de posología del granulado para suspensión oral	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

*Número de pacientes para los que hay resultados de farmacocinética intensiva con la dosis final recomendada.
[†]Coefficiente de variación geométrico.

Pacientes de edad avanzada

No se observó un efecto clínicamente significativo de la edad sobre la farmacocinética de raltegravir en voluntarios sanos y en pacientes con infección por el VIH-1 en el intervalo de edad estudiado (19 a 84 años, donde un número pequeño de individuos eran mayores de 65 años).

Sexo, raza e IMC

No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes en función del sexo, de la raza o del índice de masa corporal (IMC) en adultos.

Insuficiencia renal

La excreción por vía renal del medicamento intacto es una vía poco importante de eliminación. En adultos, no se detectaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre los pacientes que presentaban insuficiencia renal grave y los pacientes sanos (ver sección 4.2). Debido a que se desconoce la magnitud con la que se puede dializar raltegravir, el fármaco no se debe administrar antes de una sesión de diálisis.

Insuficiencia hepática

Raltegravir se elimina principalmente por glucuronidación en el hígado. En adultos, no se detectaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre los pacientes que presentaban insuficiencia hepática moderada y los pacientes sanos. El efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de raltegravir no se ha estudiado (ver las secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de toxicología no clínica, incluyendo estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad relacionada con el desarrollo y toxicidad en animales juveniles, con raltegravir en ratones, ratas, perros y conejos. Los efectos a niveles de exposición consideradas superiores a los niveles de exposición clínica no indican riesgos especiales para los humanos.

Mutagenicidad

No se observaron signos de mutagenicidad ni de genotoxicidad en las pruebas *in vitro* de mutagénesis microbiana (Ames), en los ensayos *in vitro* de elución alcalina de rotura del ADN ni en los estudios *in vitro* e *in vivo* de aberraciones cromosómicas.

Carcinogenicidad

Un estudio de carcinogenicidad de raltegravir en ratones no mostró ningún potencial carcinogénico. En los niveles más altos de dosis, 400 mg/kg/día en hembras y 250 mg/kg/día en machos, la exposición sistémica fue similar a la dosis clínica de 400 mg dos veces al día. En ratas, fueron identificados tumores (carcinoma de células escamosas) de la nariz/nasofaringe a dosis de 300 y 600 mg/kg/día en hembras y de 300 mg/kg/día en machos. Esta neoplasia se podría producir por una deposición local y/o por la aspiración del fármaco a través de la mucosa de la nariz/nasofaringe durante la dosificación oral por sonda y la subsecuente irritación crónica e inflamación; es probable que sea de importancia limitada para el uso clínico. En el NOAEL (nivel sin efecto adverso observable), la exposición sistémica fue similar a la dosis clínica de 400 mg dos veces al día. Los estudios estándar de genotoxicidad para evaluar la mutagenicidad y la clastogenicidad fueron negativos.

Toxicidad relacionada con el desarrollo

Raltegravir no fue teratógeno en los estudios de toxicidad relacionada con el desarrollo realizados en ratas y conejos. Se observó un ligero aumento de la incidencia de costillas supernumerarias, una variante en el proceso de desarrollo normal, en fetos de ratas expuestas a raltegravir con una exposición aproximadamente 4,4 veces mayor que la exposición que se alcanza en los seres humanos con la dosis humana recomendada (DHR) según el $AUC_{0-24 \text{ hr}}$. No se observaron efectos sobre el desarrollo con una exposición 3,4 veces mayor que la exposición que se alcanza en los seres humanos con la DHR. En conejos no se observaron resultados similares.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

- Celulosa microcristalina
- Lactosa monohidrato
- Fosfato de calcio dibásico anhidro
- Hipromelosa 2208
- Poloxámero 407
- Estearil fumarato de sodio
- Estearato de magnesio

Recubrimiento

- Alcohol polivinílico
- Dióxido de titanio
- Polietilenglicol 3350
- Talco
- Óxido de hierro rojo
- Óxido de hierro negro

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños.

Hay disponibles dos tamaños de envases: 1 frasco de 60 comprimidos y un envase múltiple conteniendo 180 (3 frascos de 60) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/diciembre/2007
Fecha de la última renovación: 14/mayo/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ISENTRESS 600 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de raltegravir (potásico).

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido de 600 mg contiene 5,72 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido de color amarillo, que presenta forma ovalada, con unas dimensiones de 19,1 mm x 9,7 mm x 6,1 mm, con el logo de MSD y la inscripción “242” grabada en una de las caras y la otra cara lisa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ISENTRESS 600 mg comprimidos recubiertos con película está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en adultos y en pacientes pediátricos con un peso de al menos 40 kg (ver las secciones 4.2, 4.4, 5.1 y 5.2).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe instaurarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Posología

ISENTRESS se debe usar en combinación con otros antirretrovirales (ARTs) activos (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Adultos y población pediátrica

En adultos y pacientes pediátricos (con un peso de al menos 40 kg), la dosis recomendada es de 1.200 mg (dos comprimidos de 600 mg) una vez al día para pacientes no tratados previamente o para pacientes virológicamente suprimidos en tratamiento inicial con ISENTRESS 400 mg dos veces al día.

Formulaciones y concentraciones adicionales disponibles

ISENTRESS también está disponible en comprimido de 400 mg para ser administrado dos veces al día en adultos o niños y adolescentes de al menos 25 kg infectados por el VIH. No se debe utilizar el comprimido de 400 mg para administrar la pauta posológica de 1.200 mg una vez al día (consultar la ficha técnica del comprimido de 400 mg).

ISENTRESS también está disponible en una formulación en comprimido masticable y en formulación en granulado para suspensión oral. Para obtener más información sobre la posología, consultar las fichas técnicas del comprimido masticable y del granulado para suspensión oral.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de raltegravir en recién nacidos prematuros (< 37 semanas de gestación) y de bajo peso al nacer (< 2.000 g). No se dispone de datos en esta población y no se pueden hacer recomendaciones posológicas.

La dosis máxima para el comprimido masticable es de 300 mg dos veces al día. Debido a que las formulaciones tienen perfiles farmacocinéticos diferentes, no se deben sustituir ni los comprimidos masticables ni el granulado para suspensión oral por el comprimido de 400 mg o por el comprimido de 600 mg (ver sección 5.2). Los comprimidos masticables y el granulado para suspensión oral no han sido estudiados en adolescentes (de 12 a 18 años) o adultos infectados por el VIH.

Pacientes de edad avanzada

Existe poca información sobre el uso de raltegravir en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Por consiguiente, ISENTRESS se debe usar con precaución en esta población.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presentan insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, ISENTRESS se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

La formulación de ISENTRESS 600 mg comprimidos recubiertos con película no se debe utilizar en niños con un peso inferior a 40 kg.

Forma de administración

Vía oral.

ISENTRESS 600 mg comprimidos se puede administrar con o sin comida como una dosis de 1.200 mg administrados una vez al día.

No se deben masticar, machacar o partir los comprimidos, debido a que se anticiparían cambios en el perfil farmacocinético.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

Se debe advertir a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por el VIH y que no se ha demostrado que evite la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sanguíneo. A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Raltegravir tiene una barrera genética a la resistencia relativamente baja. Por consiguiente, siempre que sea posible, raltegravir se debe administrar con otros dos ARTs activos para reducir al mínimo el potencial de fracaso virológico y el desarrollo de resistencia (ver sección 5.1).

En pacientes no tratados previamente, los datos del estudio clínico sobre el uso de raltegravir están limitados al uso en combinación con dos inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INTI) (emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato).

Depresión

Se ha notificado depresión, incluyendo ideas y conductas suicidas, especialmente en pacientes con antecedentes preexistentes de depresión o enfermedad mental. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes preexistentes de depresión o enfermedad mental.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, raltegravir se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida la hepatitis crónica, tienen una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral de combinación y se deben controlar de acuerdo con la práctica convencional. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o la suspensión del tratamiento.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con tratamiento antirretroviral de combinación presentan un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

Osteonecrosis

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluido el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunosupresión grave, el aumento del índice de masa corporal), se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección por el VIH avanzada y/o exposición a largo plazo al tratamiento antirretroviral de combinación. Se debe advertir a los pacientes que acudan al médico si desarrollan molestias y dolor articular, rigidez articular o dificultad de movimiento.

Síndrome de reconstitución inmune

En los pacientes infectados por el VIH con inmunodeficiencia grave en el momento de la instauración del tratamiento antirretroviral de combinación (TARC) se puede producir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales, la cual puede causar trastornos clínicos graves o agravar los síntomas. Habitualmente, dichas reacciones se observan en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focales y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (antes conocido como *Pneumocystis carinii*). Se deben evaluar todos los síntomas inflamatorios y se debe instaurar un tratamiento cuando sea necesario.

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Atazanavir

La administración simultánea de 1.200 mg de raltegravir una vez al día con atazanavir dio lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de raltegravir; por lo tanto, no se recomienda su administración simultánea (ver sección 4.5).

Tipranavir/ritonavir

La administración simultánea de 1.200 mg de raltegravir una vez al día con tipranavir/ritonavir podría dar lugar a una disminución de los niveles plasmáticos mínimos de raltegravir; por lo tanto, no se recomienda su administración simultánea (ver sección 4.5).

Antiácidos

La administración simultánea de raltegravir 1.200 mg una vez al día con antiácidos que contienen carbonato de calcio y aluminio/magnesio dio lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir; por lo tanto, no se recomienda su administración simultánea (ver sección 4.5).

Inductores potentes de las enzimas que metabolizan medicamentos

Los inductores potentes de las enzimas que metabolizan medicamentos (p. ej., rifampicina) no han sido estudiados con raltegravir 1.200 mg una vez al día, pero podrían producir una disminución de los niveles plasmáticos mínimos de raltegravir; por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea con raltegravir 1.200 mg una vez al día.

Miopatía y rbdomiólisis

Se han notificado casos de miopatía y rbdomiólisis. Utilizar con precaución en pacientes que hayan tenido en el pasado miopatía o rbdomiólisis o que tengan cualquier factor desencadenante, incluyendo otros medicamentos asociados a estas enfermedades (ver sección 4.8).

Reacciones cutáneas graves y de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones cutáneas graves, potencialmente mortales y mortales en pacientes tratados con raltegravir, en la mayoría de los casos simultáneamente con otros medicamentos asociados con estas reacciones. Estas incluyen casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por erupción, síntomas generales y, a veces, disfunción de órganos, incluyendo fallo hepático. Interrumpa inmediatamente raltegravir y otros agentes sospechosos si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas graves o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, aunque no se limita a, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico, incluyendo transaminasas hepáticas, se debe controlar y se debe iniciar un tratamiento apropiado. El retraso en la interrupción del tratamiento con raltegravir u otros agentes sospechosos, después de la aparición de erupción grave, puede desencadenar una reacción potencialmente mortal.

Erupción

La aparición de erupción se produjo con más frecuencia en pacientes tratados previamente con regímenes que contenían raltegravir y darunavir en comparación con los pacientes que recibían raltegravir sin darunavir o darunavir sin raltegravir (ver sección 4.8).

Lactosa

Los comprimidos recubiertos con película de ISENTRESS contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

In vitro, raltegravir es un inhibidor débil del transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 (IC₅₀ de 109 µM) y OAT3 (IC₅₀ de 18,8 µM). Se recomienda tener precaución cuando se administre de forma conjunta raltegravir 1.200 mg una vez al día con sustratos sensibles de OAT1 y/o OAT3.

Los estudios *in vitro* indicaron que raltegravir no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 (CYP), no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A, no inhibe las UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs) 1A1 y 2B7, no induce la CYP3A4 y no es un inhibidor de la glucoproteína-P (gp-P), de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3, de

los transportadores de cationes orgánicos (OCT) 1 y OCT2 o de las proteínas de extrusión de multifármacos y tóxicos (MATE) 1 y MATE2-K. Según estos datos, no cabe esperar que raltegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

Según los resultados de estudios *in vitro* e *in vivo*, raltegravir se elimina principalmente metabolizándose por glucuronidación por la vía mediada por la UGT1A1.

Se observó una considerable variabilidad interindividual e intraindividual en la farmacocinética de raltegravir.

Efecto de raltegravir sobre la farmacocinética de otros medicamentos

En estudios de interacciones farmacológicas realizados con raltegravir 400 mg dos veces al día, raltegravir no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de etravirina, maraviroc, tenofovir disoproxilo fumarato, anticonceptivos hormonales, metadona, midazolam o boceprevir. Estos resultados se pueden extrapolar a raltegravir 1.200 mg una vez al día y no es necesario ajustar la dosis de estos medicamentos.

En algunos estudios, la administración simultánea de raltegravir 400 mg comprimidos dos veces al día con darunavir produjo un descenso moderado, pero clínicamente insignificante, de las concentraciones plasmáticas de darunavir. Basado en la magnitud del efecto observado con raltegravir 400 mg comprimidos dos veces al día, se prevé que, probablemente, el efecto de raltegravir 1.200 mg una vez al día sobre las concentraciones plasmáticas de darunavir no sea clínicamente significativo.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de raltegravir

Inductores de las enzimas que metabolizan medicamentos

Se desconoce el efecto de los medicamentos que son inductores potentes de la UGT1A1, como la rifampicina, sobre raltegravir 1.200 mg una vez al día, pero es probable que su administración simultánea reduzca los niveles mínimos de raltegravir basado en la reducción de las concentraciones mínimas observadas con raltegravir 400 mg dos veces al día; por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea con raltegravir 1.200 mg una vez al día. Se desconoce el efecto que tienen otros inductores potentes de las enzimas que metabolizan medicamentos, como fenitoína y fenobarbital sobre la UGT1A1; por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea con raltegravir 1.200 mg una vez al día. En los estudios de interacciones farmacológicas, efavirenz no presentó un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de raltegravir 1.200 mg una vez al día; por lo tanto, otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de San Juan, pioglitazona) se pueden utilizar con la dosis recomendada de raltegravir.

Inhibidores de la UGT1A1

La administración simultánea de atazanavir con raltegravir 1.200 mg una vez al día aumentó de forma significativa los niveles plasmáticos de raltegravir; por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea de raltegravir 1.200 mg una vez al día y atazanavir.

Antiácidos

Probablemente, la administración simultánea de raltegravir 1.200 mg una vez al día con antiácidos que contienen aluminio/magnesio y carbonato de calcio dé lugar a reducciones clínicamente significativas de los niveles plasmáticos mínimos de raltegravir. Basado en estos hallazgos, no se recomienda la administración simultánea de antiácidos que contienen aluminio/magnesio y carbonato de calcio con raltegravir 1.200 mg una vez al día.

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

En el análisis farmacocinético poblacional del estudio ONCEMRK (protocolo 292) se observó que la administración simultánea de raltegravir 1.200 mg una vez al día con inhibidores de la bomba de protones (IBP) o antagonistas H2 no provocó variaciones estadísticamente significativas en la farmacocinética de raltegravir. Se obtuvieron resultados de eficacia y seguridad comparables en

ausencia o presencia de estos medicamentos modificadores del pH gástrico. Basado en estos datos, los IBP y los antagonistas H2 pueden administrarse simultáneamente con raltegravir 1.200 mg una vez al día.

Consideraciones adicionales

No se ha realizado ningún estudio para evaluar las interacciones farmacológicas de ritonavir, tipranavir/ritonavir, boceprevir o etravirina con raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Aunque la magnitud del cambio en la exposición a raltegravir de raltegravir 400 mg dos veces al día producido por ritonavir, boceprevir o etravirina era pequeña, el efecto de tipranavir/ritonavir fue mayor (GMR de la C_{\min} =0,45, GMR del AUC=0,76). No se recomienda la administración simultánea de raltegravir 1.200 mg una vez al día y tipranavir/ritonavir.

Estudios previos de raltegravir 400 mg dos veces al día señalaron que la administración simultánea de tenofovir disoproxilo fumarato (un componente de emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato) aumentó la exposición a raltegravir. Se determinó que emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato aumentaba la biodisponibilidad de raltegravir 1.200 mg una vez al día un 12%, aunque su efecto no es clínicamente significativo. Por lo tanto, se permite la administración simultánea de emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato y raltegravir 1.200 mg una vez al día.

Todos los estudios de interacción fueron realizados en adultos.

Se han realizado estudios exhaustivos de interacciones farmacológicas con raltegravir 400 mg dos veces al día y un número limitado de estudios de interacciones farmacológicas con raltegravir 1.200 mg una vez al día.

En la Tabla 1 se muestran todos los datos de los estudios de interacciones disponibles junto con las recomendaciones respecto a la administración simultánea.

Tabla 1
Datos de interacción farmacocinética

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
ANTIRRETROVIRALES		
<i>Inhibidores de la proteasa (IP)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑41 % AUC de raltegravir ↑77 % $C_{12\text{ hr}}$ de raltegravir ↑24 % C_{\max} de raltegravir (inhibición de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día).
atazanavir (raltegravir 1.200 mg dosis única)	↑ 67 % AUC de raltegravir ↑ 26 % $C_{24\text{ hr}}$ de raltegravir ↑ 16 % C_{\max} de raltegravir (inhibición de la UGT1A1)	No se recomienda la administración simultánea de raltegravir (1.200 mg una vez al día).
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓24 % AUC de raltegravir ↓55 % $C_{12\text{ hr}}$ de raltegravir ↓18 % C_{\max} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día).
	Extrapolado del estudio de 400 mg dos veces al día	No se recomienda la administración simultánea de raltegravir (1.200 mg una vez al día).

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg dosis única)	↓36 % AUC de raltegravir ↓21 % C _{12 hr} de raltegravir ↓36 % C _{máx} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1.200 mg una vez al día).
efavirenz (raltegravir 1.200 mg dosis única)	↓ 14% AUC de raltegravir ↓ 6% C _{24hr} de raltegravir ↓ 9% C _{máx} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	
etravirina (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓10 % AUC de raltegravir ↓34 % C _{12 hr} de raltegravir ↓11 % C _{máx} de raltegravir (inducción de UGT1A1) ↑10 % AUC de etravirina ↑17 % C _{12 hr} de etravirina ↑4 % C _{máx} de etravirina	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1.200 mg una vez al día) ni de etravirina.
<i>Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI)</i>		
tenofovir disoproxilo fumarato (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑49 % AUC de raltegravir ↑3 % C _{12 hr} de raltegravir ↑64 % C _{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido) ↓10 % AUC de tenofovir ↓13 % C _{24 hr} de tenofovir ↓23 % C _{máx} de tenofovir	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1.200 mg una vez al día) ni de tenofovir disoproxilo fumarato.
emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato (raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) una vez al día)	El análisis farmacocinético poblacional mostró que el efecto de emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato sobre la farmacocinética de raltegravir era mínimo (aumento del 12% en la biodisponibilidad relativa), y no resultó ni estadística ni clínicamente significativo. (Mecanismo de interacción desconocido)	

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
<i>Inhibidores del CCR5</i>		
maraviroc (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓37 % AUC de raltegravir ↓28 % C _{12 hr} de raltegravir ↓33 % C _{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido) ↓14 % AUC de maraviroc ↓10 % C _{12 hr} de maraviroc ↓21 % C _{máx} de maraviroc	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1.200 mg una vez al día) ni de maraviroc.
ANTIVIRALES PARA EL VHC		
<i>Inhibidores de la proteasa NS3/4A (IP)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg dosis única)	↑ 4 % AUC de raltegravir ↓ 25 % C _{12 hr} de raltegravir ↑ 11 % C _{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1.200 mg una vez al día) ni de boceprevir.
ANTIMICROBIANOS		
<i>Antimicobacterianos</i>		
rifampicina (raltegravir 400 mg dosis única)	↓40 % AUC de raltegravir ↓61 % C _{12 hr} de raltegravir ↓38 % C _{máx} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Si la administración simultánea con rifampicina es inevitable, se puede considerar duplicar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día).
	Extrapolado del estudio de 400 mg dos veces al día	No se recomienda la administración simultánea de raltegravir (1.200 mg una vez al día).
SEDANTES		
midazolam (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓8 % AUC de midazolam ↑3 % C _{máx} de midazolam	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1.200 mg una vez al día) ni de midazolam. Estos resultados indican que raltegravir no es un inductor ni un inhibidor de la CYP3A4, por lo que no se prevé que raltegravir afecte a la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de la CYP3A4.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
ANTIÁCIDOS QUE CONTIENEN UN CATION METÁLICO		
<p>antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↓49 % AUC de raltegravir ↓63 % C_{12 hr} de raltegravir ↓44 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>2 horas antes de la toma de raltegravir</u> ↓51 % AUC de raltegravir ↓56 % C_{12 hr} de raltegravir ↓51 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>2 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓30 % AUC de raltegravir ↓57 % C_{12 hr} de raltegravir ↓24 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>6 horas antes de la toma de raltegravir</u> ↓13 % AUC de raltegravir ↓50 % C_{12 hr} de raltegravir ↓10 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>6 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓11 % AUC de raltegravir ↓49 % C_{12 hr} de raltegravir ↓10 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(quelación de cationes metálicos)</p>	<p>Los antiácidos que contienen aluminio y magnesio reducen los niveles plasmáticos de raltegravir. No se recomienda la administración simultánea de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1.200 mg una vez al día) con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio.</p>
<p>antiácido que contiene hidróxido de aluminio/magnesio (raltegravir 1.200 mg dosis única)</p>	<p><u>12 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓14 % AUC de raltegravir ↓58% C_{24 hr} de raltegravir ↓14 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(quelación de iones metálicos)</p>	
<p>antiácido que contiene carbonato de calcio (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↓55 % AUC de raltegravir ↓32 % C_{12 hr} de raltegravir ↓52 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(quelación de cationes metálicos)</p>	

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
antiácido que contiene carbonato de calcio (raltegravir 1.200 mg dosis única)	↓72 % AUC de raltegravir ↓48 % C _{24 hr} de raltegravir ↓74 % C _{máx} de raltegravir <u>12 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓10 % AUC de raltegravir ↓57% C _{24 hr} de raltegravir ↓2 % C _{máx} de raltegravir (quelación de iones metálicos)	No se recomienda la administración simultánea de raltegravir (1.200 mg una vez al día).
ANTAGONISTAS H2 E INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
omeprazol (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑37 % AUC de raltegravir ↑24 % C _{12 hr} de raltegravir ↑51 % C _{máx} de raltegravir (aumento de la solubilidad)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1.200 mg una vez al día).
famotidina (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑44 % AUC de raltegravir ↑6 % C _{12 hr} de raltegravir ↑60 % C _{máx} de raltegravir (aumento de la solubilidad)	
medicamentos modificadores del pH gástrico: inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol), antagonistas H2 (p. ej., famotidina, ranitidina, cimetidina) (raltegravir 1.200 mg)	El análisis farmacocinético poblacional mostró que el efecto de los medicamentos modificadores del pH gástrico sobre la farmacocinética de raltegravir era mínimo (disminución del 8,8% en la biodisponibilidad relativa), y no resultó ni estadística ni clínicamente significativo. (aumento de la solubilidad del medicamento)	
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Etinilestradiol Norelgestromina (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓2 % AUC de etinilestradiol ↑6 % C _{máx} de etinilestradiol ↑14 % AUC de norelgestromina ↑29 % C _{máx} de norelgestromina	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1.200 mg una vez al día) ni de los anticonceptivos hormonales (a base de estrógenos y/o de progesterona).

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
ANALGÉSICOS OPIOIDES		
metadona (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↔ AUC de metadona ↔ C _{máx} de metadona	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1.200 mg una vez al día) ni de metadona.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de raltegravir 1.200 mg una vez al día en mujeres embarazadas. Existen algunos datos en mujeres embarazadas (entre 300-1.000 embarazos procedentes de la exposición durante el primer trimestre) que indican que raltegravir 400 mg dos veces al día no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar raltegravir 1.200 mg durante el embarazo.

Registro de embarazos de las pacientes tratadas con antirretrovirales

Para vigilar los resultados de la madre y el feto en pacientes a las que se les ha administrado inadvertidamente raltegravir durante el embarazo, se ha creado un Registro de embarazos de las pacientes tratadas con antirretrovirales. Se recomienda que los médicos incluyan a las pacientes en este registro.

Como regla general, cuando se decida utilizar antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y consecuentemente reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta los datos en animales así como la experiencia clínica en mujeres embarazadas con el fin de caracterizar la seguridad para el feto.

Lactancia

Se desconoce si raltegravir/metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que raltegravir/metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Raltegravir no debe utilizarse durante la lactancia. Como regla general, se recomienda que las madres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas machos y hembras con dosis de hasta 600 mg/kg/día que supusieron una exposición 3 veces superior a la exposición observada para la dosis recomendada en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se han notificado mareos en algunos pacientes durante el tratamiento con regímenes que contienen raltegravir. Los mareos podrían afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas en algunos pacientes (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos aleatorizados, se administró raltegravir 400 mg dos veces al día en combinación con pautas posológicas fijas o con un tratamiento de base optimizado a pacientes adultos no tratados previamente (N=547) y a pacientes adultos tratados previamente (N=462) durante 96 semanas. Otros 531 adultos no tratados previamente recibieron raltegravir 1.200 mg una vez al día con emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato durante 96 semanas. Ver sección 5.1.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron cefalea, náuseas y dolor abdominal. Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia fueron el síndrome de reconstitución inmune y erupción. En ensayos clínicos, las tasas de interrupción del tratamiento con raltegravir debido a reacciones adversas fueron del 5% o inferiores.

La rabdomiólisis fue una reacción adversa grave notificada con poca frecuencia en el uso poscomercialización de raltegravir 400 mg dos veces al día.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas por los investigadores causalmente relacionadas con raltegravir (solo o en combinación con otro ART), así como las reacciones adversas determinadas en la experiencia poscomercialización, se muestran a continuación, mediante Sistema de Clasificación de Órganos. La frecuencia de las reacciones adversas se define como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas Raltegravir (solo o en combinación con otro ART)
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	herpes genital, foliculitis, gastroenteritis, herpes simple, infección por herpesvirus, herpes zoster, gripe, absceso en ganglio linfático, molusco contagioso, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Poco frecuentes	papiloma de piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	anemia, anemia por deficiencia de hierro, dolor en ganglios linfáticos, linfadenopatía, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	síndrome de reconstitución inmune, hipersensibilidad medicamentosa, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	disminución del apetito
	Poco frecuentes	caquexia, diabetes mellitus, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hiperfagia, aumento del apetito, polidipsia, trastorno de grasa corporal
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	sueños extraños, insomnio, pesadilla, comportamiento anormal, depresión

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas Raltegravir (solo o en combinación con otro ART)
	Poco frecuentes	trastorno mental, tentativa de suicidio, ansiedad, estado confusional, humor deprimido, depresión mayor, insomnio medio, alteración del humor, ataque de pánico, alteraciones del sueño, pensamiento suicida, comportamiento suicida (particularmente en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica preexistente)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	mareos, cefalea, hiperactividad psicomotora
	Poco frecuentes	amnesia, síndrome del túnel carpiano, trastorno cognitivo, alteración de la atención, mareo postural, disgeusia, hipersomnio, hipoestesia, letargia, alteración de la memoria, migraña, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblores, sueño deficiente
Trastornos oculares	Poco frecuentes	deficiencia visual
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	vértigo
	Poco frecuentes	tinnitus
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	palpitaciones, bradicardia sinusal, extrasístoles ventriculares
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	sofocos, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	disfonía, epistaxis, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dispepsia
	Poco frecuentes	gastritis, malestar abdominal, dolor abdominal superior, abdomen sensible, malestar anorrectal, estreñimiento, sequedad de boca, malestar epigástrico, duodenitis erosiva, eructación, reflujo gastroesofágico, gingivitis, glositis, odinofagia, pancreatitis aguda, úlcera péptica, hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	hepatitis, esteatosis hepática, hepatitis alcohólica, fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	erupción
	Poco frecuentes	acné, alopecia, dermatitis acneiforme, sequedad de piel, eritema, lipoatrofia facial, hiperhidrosis, lipoatrofia, lipodistrofia adquirida, lipohipertrofia, sudores nocturnos, prurigo, prurito, prurito generalizado, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica, lesión cutánea, urticaria, xeroderma, síndrome de Stevens Johnson, erupción inducida por medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas Raltegravir (solo o en combinación con otro ART)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor en el costado, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, osteopenia, dolor en las extremidades, tendinitis, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	insuficiencia renal, nefritis, nefrolitiasis, nocturia, quiste renal, deterioro renal, nefritis tubulointersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	disfunción eréctil, ginecomastia, síntomas menopáusicos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	astenia, cansancio, pirexia
	Poco frecuentes	malestar en el pecho, escalofríos, edema facial, aumento del tejido graso, sensación de nerviosismo, malestar, bulto submandibular, edema periférico, dolor
Exploraciones complementarias	Frecuentes	elevación de la alanina aminotransferasa, linfocitos atípicos, elevación de la aspartato aminotransferasa, elevación de los triglicéridos, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa pancreática en sangre
	Poco frecuentes	reducción del recuento de neutrófilos absoluto, aumentos de la alcalina fosfatasa, disminución de la albúmina en sangre, elevación de la amilasa en sangre, elevación de la bilirrubina en sangre, elevación del colesterol en sangre, elevación de la creatinina en sangre, elevación de la glucosa en sangre, elevación del nitrógeno ureico en sangre, elevación de la creatinina fosfoquinasa, elevación en ayunas de la glucosa en sangre, presencia de glucosa en orina, elevación de las lipoproteínas de alta densidad, elevación del ratio internacional normalizado, elevación de las lipoproteínas de baja densidad, reducción del recuento de plaquetas, eritrocitos en orina positivo, aumento de la circunferencia de la cintura, aumento de peso, disminución del recuento leucocitario
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	sobredosificación accidental

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los estudios de raltegravir 400 mg dos veces al día, se han notificado casos de cáncer en los pacientes tratados previamente y en pacientes no tratados previamente que recibieron raltegravir junto con otros agentes antirretrovirales. Los tipos y tasas de cáncer fueron los esperados en una población con inmunodeficiencia intensa. El riesgo de desarrollar cáncer en estos estudios fue similar en los grupos que recibieron raltegravir y en los grupos que recibieron los agentes de comparación.

Se observaron valores analíticos anormales en la creatinina quinasa de grado 2-4 en pacientes tratados con raltegravir. Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis. Utilizar con precaución en pacientes que hayan tenido en el pasado miopatía o rabdomiólisis o que tengan cualquier factor desencadenante, incluyendo otros medicamentos asociados a estas enfermedades (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo normalmente reconocidos, con infección por el VIH avanzada o exposición a largo plazo al tratamiento antirretroviral de combinación (TARC). Se desconoce la frecuencia (ver sección 4.4).

Al inicio del tratamiento antirretroviral de combinación (TARC) se puede originar una reacción inflamatoria como consecuencia de infecciones oportunistas asintomáticas o residuales en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Al menos hubo un caso grave para cada una de las siguientes reacciones adversas clínicas: herpes genital, anemia, síndrome de reconstitución inmune, depresión, trastorno mental, tentativa de suicidio, gastritis, hepatitis, insuficiencia renal, sobredosificación accidental.

En los ensayos clínicos con pacientes tratados previamente, independientemente de la causalidad, se observó erupción con más frecuencia en regímenes que contenían raltegravir y darunavir en comparación con aquellos que contenían raltegravir sin darunavir o darunavir sin raltegravir. La erupción considerada por el investigador como relacionada con el medicamento se produjo en tasas similares. Las tasas de exposición ajustada de erupción (todas las causas) fueron 10,9; 4,2 y 3,8 por 100 pacientes-año (PYR) respectivamente; y para la erupción relacionada con el medicamento fueron 2,4; 1,1 y 2,3 por 100 PYR respectivamente. Las erupciones observadas en los ensayos clínicos fueron de gravedad leve a moderada y no hubo que interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

Pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C

En ensayos clínicos, hubo 79 pacientes co-infectados con hepatitis B, 84 co-infectados con hepatitis C y 8 pacientes co-infectados con hepatitis B y C que fueron tratados con raltegravir en combinación con otros medicamentos para el VIH-1. En general, el perfil de seguridad de raltegravir en los pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C fue similar al observado en los pacientes sin co-infección con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C, aunque las tasas de valores anormales de AST y ALT eran algo mayores en el subgrupo co-infectado con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C.

A las 96 semanas, en los pacientes tratados previamente, los valores analíticos anormales de grado 2 o superiores, que representan un grado de empeoramiento respecto al basal en la AST, ALT o en la bilirrubina total, se produjeron en el 29 %, 34 % y 13 %, respectivamente, de los pacientes co-infectados tratados con raltegravir, en comparación con el 11 %, 10 % y 9 % del resto de los pacientes tratados con raltegravir. A las 240 semanas, en los pacientes no tratados previamente, los valores analíticos anormales de grado 2 o superiores, que representan un grado de empeoramiento respecto al basal en los valores de AST, ALT o en la bilirrubina total, se produjeron en el 22 %, 44 % y 17 %, respectivamente, de los pacientes co-infectados tratados con raltegravir, en comparación con el 13 %, 13 % y 5 % del resto de los pacientes tratados con raltegravir.

Población pediátrica

La formulación de ISENTRESS 600 mg comprimidos no se ha estudiado en pacientes pediátricos (ver sección 4.2).

Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad

Raltegravir dos veces al día ha sido estudiado en 126 niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad infectados por el VIH-1 y tratados previamente con antirretrovirales, en combinación con otros antirretrovirales en el ensayo IMPAACT P1066 (ver las secciones 5.1 y 5.2). De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de raltegravir dos veces al día.

En estos 96 niños y adolescentes, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento en la semana 48 fueron comparables a las observadas en adultos.

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de hiperactividad psicomotora de grado 3, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una erupción alérgica grave de grado 2 relacionada con el medicamento.

Un paciente experimentó alteraciones de laboratorio relacionadas con el medicamento, alteraciones de los niveles de la AST de grado 4 y de la ALT de grado 3, las cuales se consideraron graves.

Lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad

Raltegravir dos veces al día ha sido estudiado también en 26 lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad infectados por el VIH-1, en combinación con otros agentes antirretrovirales en el ensayo IMPAACT P1066 (ver las secciones 5.1 y 5.2).

En estos 26 lactantes, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la semana 48 fueron comparables a las observadas en adultos.

Un paciente experimentó una erupción alérgica grave de grado 3 relacionada con el medicamento que condujo a la suspensión del tratamiento.

Recién nacidos expuestos al VIH-1

En el ensayo IMPAACT P1110 (ver sección 5.2), los lactantes elegibles tenían al menos 37 semanas de gestación y pesaban un mínimo de 2 kg. Dieciséis (16) recién nacidos recibieron 2 dosis de ISENTRESS en las primeras 2 semanas de vida y 26 recién nacidos recibieron la dosis diaria durante 6 semanas; todos tuvieron un seguimiento de 24 semanas. No hubo experiencias clínicas adversas relacionadas con el medicamento y sí hubo tres experiencias adversas relacionadas con el medicamento en las pruebas de laboratorio (una neutropenia transitoria de Grado 4 en un paciente que recibió zidovudina para la prevención de la transmisión de madre a hijo (PTMH) y dos elevaciones de la bilirrubina (una de Grado 1 y otra de Grado 2) que no se consideraron graves y no requirieron tratamiento específico).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**.

4.9 Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento en el caso de sobredosis de raltegravir.

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas convencionales de soporte; por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, llevar a cabo una vigilancia clínica (que incluya la realización de un electrocardiograma) e instaurar un tratamiento de soporte si es necesario. Se debe tener en cuenta que raltegravir se presenta para uso clínico en forma de la sal de potasio. Se desconoce en qué medida se puede dializar raltegravir.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiviral para uso sistémico, otros antivirales, código ATC: J05AX08.

Mecanismo de acción

Raltegravir es un inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa que es activo frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). Raltegravir inhibe la actividad catalítica de la integrasa, una enzima codificada por el VIH y necesaria para la replicación viral. La inhibición de la integrasa evita

la inserción covalente o integración del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped. Los genomas del VIH que no se integran no pueden dirigir la producción de nuevas partículas virales infecciosas, por lo que inhibir la integración evita la propagación de la infección viral.

Actividad antiviral *in vitro*

Raltegravir en concentraciones de 31 ± 20 nM inhibió en un 95% (IC_{95}) la replicación del VIH-1 (relativo a un cultivo infectado por virus no tratado) en cultivos de linfocitos T humanos infectados por la variante H9IIIB del VIH-1 adaptada a la línea celular. Además, raltegravir inhibió la replicación viral en cultivos de monocitos humanos de sangre periférica activados por mitógenos e infectados por diversos aislados clínicos primarios del VIH-1, entre ellos aislados de 5 subtipos no B y aislados resistentes a inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa. En un ensayo de infección monociclo, raltegravir inhibió la infección de 23 aislados del VIH que representaban 5 subtipos no B y 5 formas recombinantes circulantes con valores IC_{50} que oscilaban desde 5 hasta 12 nM.

Resistencia

La mayoría de los virus aislados de pacientes en los que ha fracasado raltegravir mostraban un elevado nivel de resistencia a raltegravir como consecuencia de la aparición de dos o más mutaciones en la integrasa. La mayoría presentaba una mutación en el aminoácido de la posición 155 (N155 cambio por H), en el aminoácido de la posición 148 (Q148 cambio por H, K o R) o en el aminoácido de la posición 143 (Y143 cambio por H, C o R) y una o más mutaciones adicionales de la integrasa (por ej., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R y S230R). Las mutaciones reducen la susceptibilidad del virus a raltegravir y la adición de otras mutaciones disminuye aún más la susceptibilidad a raltegravir. Los factores que reducían la probabilidad de desarrollar resistencia eran una carga viral baja en el período basal y el uso de otros antirretrovirales activos. Las mutaciones que confieren resistencia a raltegravir generalmente también confieren resistencia a elvitegravir, un inhibidor de la transferencia de las hebras mediada por la integrasa. Las mutaciones en el aminoácido 143 confieren mayor resistencia a raltegravir que a elvitegravir y la mutación E92Q confiere mayor resistencia a elvitegravir que a raltegravir. Los virus que albergan una mutación en el aminoácido 148, junto con una o más mutaciones adicionales de resistencia a raltegravir, pueden tener también resistencia clínicamente significativa a dolutegravir.

Experiencia clínica

La evidencia de la eficacia de raltegravir se basó en el análisis de los datos de 96 semanas de dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2, Protocolos 018 y 019) en pacientes adultos infectados con el VIH-1 tratados previamente con antirretrovirales, en el análisis de los datos de 240 semanas de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo (STARTMRK, Protocolo 021) en pacientes adultos infectados con el VIH-1 no tratados previamente con antirretrovirales y en el análisis de los datos de 96 semanas de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo (ONCEMRK, protocolo 292) en pacientes adultos infectados por el VIH-1 no tratados previamente con antirretrovirales.

Eficacia

Pacientes adultos tratados previamente (400 mg dos veces al día)

Los ensayos BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 (ensayos multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo) evaluaron la seguridad y la actividad antirretroviral de raltegravir en dosis de 400 mg dos veces al día frente al placebo en una combinación con TBO, en pacientes infectados por el VIH, de 16 años de edad o mayores, con resistencia documentada a por lo menos 1 fármaco de cada una de las 3 clases de tratamientos antirretrovirales (INTI, INNTI e IP). Antes de la aleatorización, el investigador eligió el TBO para cada paciente basándose en los tratamientos previos que había recibido el paciente y en los resultados de las pruebas de resistencia viral genotípica y fenotípica en el período basal.

Los datos demográficos (sexo, edad y raza) y las características basales de los pacientes de los grupos que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día y placebo eran similares. Los pacientes habían recibido previamente una mediana de 12 antirretrovirales durante una mediana de 10 años. En el TBO se usó una mediana de 4 antirretrovirales.

Análisis de los resultados a las 48 y 96 semanas

Los resultados duraderos (semana 48 y semana 96) agrupados de los pacientes que recibieron la dosis recomendada de raltegravir de 400 mg dos veces al día en los estudios BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2
Resultados de eficacia en las semanas 48 y 96

Estudios BENCHMRK 1 y 2 agrupados	48 Semanas		96 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)
Porcentaje de ARN del VIH < 400 copias/ml (IC del 95 %)				
Todos los pacientes [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Características basales [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 copias/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 células/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Puntuación de sensibilidad (PSG) [§]				
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 y más	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Porcentaje de ARN del VIH < 50 copias/ml (IC del 95 %)				
Todos los pacientes [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Características basales [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 copias/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 células/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Puntuación de sensibilidad (PSG) [§]				
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 y más	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

Estudios BENCHMRK 1 y 2 agrupados	48 Semanas		96 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)
Parámetro				
Cambio medio en el recuento de células CD4 (IC del 95 %), células/mm³				
Todos los pacientes [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Características basales [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 copias/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 células/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Puntuación de sensibilidad (PSG) [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 o más	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Los pacientes que no completaron el tratamiento se consideraron fracasos: se consideró que en los pacientes que se retiraron prematuramente el tratamiento habría fracasado después. Se comunican los porcentajes de pacientes con respuesta y los intervalos de confianza (IC) del 95 % correspondiente.

[‡] Para los análisis por factores pronósticos, los fracasos virológicos fueron arrastrados para porcentajes <400 y 50 copias/ml. Para los cambios medios en el recuento de células CD4 se usó el valor basal arrastrado para los fracasos virológicos.

[§] La puntuación de sensibilidad genotípica (PSG) se definió como el número total de ART orales en el tratamiento de base optimizado (TBO) frente a los cuales el aislado viral de un paciente fue sensible desde el punto de vista genotípico según los resultados de las pruebas de resistencia genotípica. El uso de enfuvirtida en TBO en los pacientes no tratados previamente con enfuvirtida se consideró como un fármaco activo en TBO. Asimismo, el uso de darunavir en TBO en los pacientes no tratados previamente con darunavir se consideró como un fármaco activo en TBO.

Raltegravir alcanzó unas respuestas virológicas (utilizando la aproximación No finalización=Fracaso) de unas concentraciones de ARN del VIH de < 50 copias/ml en el 61,7 % de los pacientes en la semana 16, del 62,1 % en la semana 48 y del 57,0 % en la semana 96. Algunos pacientes experimentaron recaída virológica entre la semana 16 y la semana 96. Los factores asociados al fracaso son carga viral alta en el período basal y TBO que no incluyese al menos un agente activo potente.

Cambio a raltegravir (400 mg dos veces al día)

Los estudios SWITCHMRK 1 y 2 (Protocolos 032 y 033) evaluaron a pacientes infectados con el VIH que recibían tratamiento supresor (ARN del VIH < 50 copias/ml en la selección; régimen estable > 3 meses) con lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 comprimidos dos veces al día más al menos 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa y que se aleatorizaron 1:1 para continuar con lopinavir (+) ritonavir 2 comprimidos dos veces al día (n=174 y n=178, respectivamente) o para sustituir lopinavir (+) ritonavir con raltegravir 400 mg dos veces al día (n=174 y n=176, respectivamente). No se excluyeron los pacientes con antecedentes de fracaso virológico y no se limitó el número de tratamientos antirretrovirales previos.

Estos estudios se cancelaron después del análisis de eficacia principal en la semana 24 puesto que no lograron demostrar la no inferioridad de raltegravir frente a lopinavir (+) ritonavir. En ambos estudios, en la semana 24, la supresión del ARN del VIH hasta menos de 50 copias/ml se mantuvo en el 84,4 % del grupo de raltegravir frente al 90,6 % del grupo de lopinavir (+) ritonavir, (no finalización=fracaso). Ver la sección 4.4 referente a la necesidad de administrar raltegravir con otros dos agentes activos.

Pacientes adultos no tratados previamente (400 mg dos veces al día)

STARTMRK (ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento activo) evaluó la seguridad y actividad antirretroviral de raltegravir 400 mg dos veces al día frente a efavirenz 600 mg al acostarse, en una combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxilo fumarato, en

pacientes infectados con el VIH no tratados previamente con ARN del VIH > 5.000 copias/ml. La aleatorización se estratificó en la selección según las concentraciones de ARN del VIH (≤ 50.000 copias/ml y > 50.000 copias/ml) y el estatus de hepatitis B o C (positivo o negativo).

Los datos demográficos del paciente (sexo, edad y raza) y las características basales eran comparables entre el grupo que recibía raltegravir 400 mg dos veces al día y el grupo que recibía efavirenz 600 mg al acostarse.

Resultados del análisis de 48 y 240 semanas

En cuanto a la variable principal de eficacia, la proporción de pacientes que alcanzan ARN del VIH < 50 copias/ml en la semana 48 fue 241/280 (86,1 %) en el grupo que recibía raltegravir y 230/281 (81,9 %) en el grupo que recibía efavirenz. La diferencia en el tratamiento (raltegravir - efavirenz) fue 4,2 % con el correspondiente IC del 95 % de (-1,9; 10,3) que establece que raltegravir no es inferior a efavirenz (valor p para la no inferioridad < 0,001). A la semana 240, la diferencia de tratamiento (raltegravir- efavirenz) fue 9,5 % con el correspondiente IC del 95 % de (1,7; 17,3). Los resultados de las semanas 48 y 240 para los pacientes que recibían la dosis recomendada de raltegravir 400 mg dos veces al día de STARTMRK se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3
Resultado de eficacia en las semanas 48 y 240

Estudio STARTMRK	48 Semanas		240 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)
Porcentaje del ARN del VIH < 50 copias/ml (IC del 95 %)				
Todos los pacientes [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Característica basal [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 copias/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Recuento CD4 ≤ 50 células/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 células/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Subtipo viral Clado B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Clado no B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)

Estudio STARTMRK	48 Semanas		240 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)
Media del cambio en linfocitos CD4 (IC del 95 %), células/mm³				
Todos los pacientes [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Característica basal [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 copias/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Recuento CD4 ≤ 50 células/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 células/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Subtipo viral Clado B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Clado no B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Los pacientes que no completaron el tratamiento se consideraron fracasos: se consideró que en los pacientes que se retiraron prematuramente el tratamiento habrían fracasado después. Se comunican los porcentajes de pacientes con respuesta y los intervalos de confianza (IC) del 95 % correspondiente.

[‡] Para los análisis por factores pronósticos, los fracasos virológicos fueron arrastrados para porcentajes <50 y 400 copias/ml. Para los cambios medios en el recuento de células CD4 se usó el valor basal arrastrado para los fracasos virológicos.

Notas: Los análisis están basados en todos los datos disponibles.

Raltegravir y efavirenz se administraron con emtricitabina (+) tenofovir disoproxilo fumarato.

Pacientes adultos no tratados previamente (1.200 mg [2 x 600 mg] una vez al día)

En el estudio ONCEMRK (ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo; Protocolo 292) se evaluaron la seguridad y la actividad antirretroviral de raltegravir 1.200 mg una vez al día + emtricitabina (+) tenofovir disoproxilo fumarato frente a raltegravir 400 mg dos veces al día, en combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxilo fumarato, en pacientes infectados por el VIH no tratados previamente, con ARN del VIH > 1.000 copias/ml. La aleatorización se estratificó según las concentraciones de ARN del VIH (≤ 100.000 copias/ml; y > 100.000 copias/ml) y por el estatus de hepatitis B o C (positivo o negativo).

Los datos demográficos del paciente (sexo, edad y raza) y las características basales eran comparables entre el grupo que recibía raltegravir 1.200 mg una vez al día y el grupo que recibía raltegravir 400 mg dos veces al día.

Resultados de los análisis a las 48 y 96 semanas

En lo que respecta a la variable principal de eficacia, la proporción de pacientes que alcanzan ARN del VIH < 40 copias/ml en la semana 48 fue 472/531 (88,9%) en el grupo que recibía raltegravir 1.200 mg una vez al día y 235/266 (88,3%) en el grupo que recibía raltegravir 400 mg dos veces al día. La diferencia entre los tratamientos (raltegravir 1.200 mg una vez al día-raltegravir 400 mg dos veces al día) fue del 0,5%, con un IC del 95% asociado de (-4,2; 5,2), que establece que raltegravir 1.200 mg una vez al día es no inferior a raltegravir 400 mg dos veces al día.

En la semana 96, la proporción de pacientes que alcanzaron ARN del VIH < 40 copias/ml fue de 433/531 (81,5%) en el grupo que recibió raltegravir 1.200 mg una vez al día y de 213/266 (80,1%) en el grupo que recibió raltegravir 400 mg dos veces al día. La diferencia de tratamiento (raltegravir 1.200 mg una vez al día-raltegravir 400 mg dos veces al día) fue del 1,5% con un IC asociado del 95 % de (-4,4; 7,3). Los resultados de la semana 48 y la semana 96 del ensayo ONCEMRK se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4
Resultado de eficacia en las semanas 48 y 96

Ensayo ONCEMRK	48 semanas		96 semanas	
	Raltegravir 600 mg (1.200 mg una vez al día) (N=531)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=266)	Raltegravir 600 mg (1.200 mg una vez al día) (N=531)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=266)
Porcentaje del ARN del VIH < 40 copias/ml (IC del 95 %)				
Todos los pacientes [†]	88,9 (85,9; 91,4)	88,3 (83,9; 91,9)	81,5 (78,0; 84,8)	80,1 (74,8; 84,7)
Característica basal [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	86,7 (80,0; 91,8)	83,8 (73,4; 91,3)	84,7 (77,5; 90,3)	82,9 (72,0; 90,8)
≤ 100.000 copias/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)
Recuento CD4 ≤ 200 células/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 células/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)
Subtipo viral Clado 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)
Clado no 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)
Media del cambio en linfocitos CD4 (IC del 95 %), células/mm³				
Todos los pacientes [‡]	232 (215; 249)	234 (213; 255)	262 (243; 280)	262 (236; 288)
Característica basal [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	276 (245; 308)	256 (218; 294)	297 (263; 332)	281 (232; 329)
≤ 100.000 copias/ml	214 (194; 235)	225 (199; 251)	248 (225; 270)	254 (224; 285)
Recuento CD4 ≤ 200 células/mm ³	209 (176; 243)	209 (172; 245)	239 (196; 281)	242 (188; 296)
> 200 células/mm ³	235 (216; 255)	238 (214; 262)	265 (245; 286)	265 (237; 294)
Subtipo viral Clado B	232 (209; 254)	240 (213; 266)	270 (245; 296)	267 (236; 297)
Clado no B	233 (205; 261)	226 (191; 261)	246 (219; 274)	259 (211; 307)

[†] Los pacientes que no completaron el tratamiento se consideraron fracasos: los pacientes que interrumpieron de forma prematura el tratamiento se imputan como fracaso a partir de entonces. Se notificaron el porcentaje de pacientes con respuesta y el intervalo de confianza (IC) del 95 % correspondiente.

[‡] Para los análisis por factores pronósticos, los fracasos virológicos fueron arrastrados para porcentajes <40 copias/ml. Para los cambios medios en CD4 se usó el valor basal arrastrado para los fracasos virológicos.

Raltegravir 1.200 mg una vez al día y raltegravir 400 mg dos veces al día se administraron con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Como se ha demostrado en voluntarios sanos a los que se les han administrado dosis orales únicas de raltegravir en ayunas, raltegravir se absorbe rápidamente, con un $T_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 3 horas después de su administración. El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de raltegravir aumentan de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 1.600 mg. La $C_{12\text{ hr}}$ de raltegravir aumenta de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 800 mg y aumenta de forma ligeramente menos proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 1.600 mg.

Con la posología de dos veces al día, el estado de equilibrio farmacocinético se alcanza rápidamente, aproximadamente en los 2 días siguientes a la administración. La acumulación según el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ es escasa o nula y hay una ligera acumulación según la $C_{12\text{ hr}}$. La biodisponibilidad absoluta de raltegravir no se ha determinado.

Raltegravir 1.200 mg una vez al día también se absorbe rápidamente con una mediana de $T_{m\acute{a}x} \sim 1,5$ a 2 horas en el estado de ayuno y genera un pico de absorción más definido con una tendencia a una $C_{m\acute{a}x}$ mayor en comparación con raltegravir dos veces al día (1 comprimido de 400 mg dos veces al día). Por otro lado, en comparación con la formulación de raltegravir 400 mg, la formulación de

raltegravir 600 mg utilizada en la pauta posológica de 1.200 mg (2 x 600 mg) una vez al día presenta una biodisponibilidad relativa más alta (del 21 al 66%). Una vez absorbidas, ambas formulaciones de raltegravir muestran una farmacocinética sistémica similar. En los pacientes, tras la administración de 1.200 mg de raltegravir una vez al día, el AUC₀₋₂₄ en el estado de equilibrio fue 53,7 h·µM, la C₂₄ fue 75,6 nM, y la mediana de T_{máx} fue 1,50 h.

Raltegravir 400 mg dos veces al día se puede administrar con o sin alimentos. En los estudios fundamentales de eficacia y de seguridad realizados en pacientes infectados con el VIH, raltegravir se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Cuando se administraron múltiples dosis de raltegravir tras una comida moderada en grasas, el AUC de raltegravir no se vio afectado en un grado clínicamente significativo, observándose un aumento del 13 % respecto a la administración en ayunas. La C_{12 hr} de raltegravir fue 66 % superior y la C_{máx} fue 5 % superior tras una comida moderada en grasas en comparación con la administración en ayunas. La administración de raltegravir tras una comida rica en grasas aumentó el AUC y la C_{máx} aproximadamente 2 veces y aumentó la C_{12 hr} en 4,1 veces. La administración de raltegravir tras una comida baja en grasas redujo el AUC y la C_{máx} en un 46 % y un 52 %, respectivamente; la C_{12 hr} permaneció básicamente invariable. La ingesta de alimentos parece aumentar la variabilidad farmacocinética respecto al ayuno.

Raltegravir 600 mg comprimidos (2 x 600 mg una vez al día) se puede administrar con o sin comida. Un estudio del efecto de la comida sobre dosis únicas demostró que la pauta de 1.200 mg una vez al día presentaba unos efectos de los alimentos similares o menores a los de la pauta de 400 mg dos veces al día en condiciones de comidas ricas y bajas en grasas. La administración de una comida baja en grasas con raltegravir 1.200 mg una vez al día dio lugar a una disminución del 42% del AUC_{0-últ.}, una disminución del 52% de la C_{máx} y una disminución del 16% de la C_{24hr}. La administración de una comida rica en grasas provocó un aumento del 1,9% del AUC_{0-últ.}, un descenso del 28% de la C_{máx} y una disminución del 12% de la C_{24 hr}.

En conjunto, se observó una considerable variabilidad en la farmacocinética de raltegravir. Para la C_{12 hr} observada en BENCHMRK 1 y 2, el coeficiente de variación (CV) para la variabilidad interindividual fue = 212 % y el CV para la variabilidad intraindividual fue = 122 %. Las fuentes de variabilidad pueden ser, entre otras, diferencias en la administración simultánea con alimentos y los medicamentos administrados simultáneamente.

Distribución

Aproximadamente el 83 % de raltegravir se une a las proteínas plasmáticas humanas en el intervalo de concentraciones de 2 a 10 micromolar (µM).

Raltegravir atravesó fácilmente la placenta en ratas, pero no penetró en el cerebro en una magnitud apreciable.

En dos estudios en pacientes infectados por el VIH-1 que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día, raltegravir fue detectado fácilmente en el líquido cefalorraquídeo. En el primer estudio (n=18) la mediana de las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo fue del 5,8% (intervalo de 1 a 53,5%) de la correspondiente concentración en plasma. En el segundo estudio (n=16), la mediana de las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo fue del 3% (intervalo de 1 a 61%) de la correspondiente concentración en plasma. Estas proporciones de medianas son aproximadamente de 3 a 6 veces inferiores que la fracción libre de raltegravir en plasma.

Biotransformación y excreción

La semivida terminal aparente de raltegravir es aproximadamente de 9 horas, con una fase alfa de la semivida más corta (aproximadamente 1 hora), que supone la mayor parte del AUC. Tras la administración de una dosis oral de raltegravir marcado radiactivamente, aproximadamente el 51 % de la dosis se excretó por las heces y el 32 % por la orina. En las heces sólo estaba presente raltegravir, gran parte del cual es probable que procediera de la hidrólisis de raltegravir-glucurónido secretado en la bilis, como se observó en especies de animales en los estudios preclínicos. En la orina se detectaron dos compuestos, raltegravir y raltegravir-glucurónido, los cuales representaron aproximadamente el

9 % y el 23 % de la dosis, respectivamente. El principal compuesto en la circulación sanguínea fue raltegravir y representó aproximadamente el 70 % de la radiactividad total; el resto de radiactividad en el plasma estaba en forma de raltegravir-glucuronido. Estudios en los que se utilizaron inhibidores químicos selectivos de isoformas y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) expresados en el ADNc han demostrado que la UGT1A1 es la principal enzima responsable de la formación de raltegravir-glucuronido. Por lo tanto, los datos indican que el principal mecanismo de aclaramiento de raltegravir en los seres humanos es la glucuronidación mediada por la UGT1A1.

Polimorfismo de la UGT1A1

En una comparación de 30 pacientes con genotipo *28/*28 con 27 pacientes con genotipo natural, la media geométrica proporcional (IC 90 %) del AUC fue 1,41 (0,96, 2,09) y la media geométrica proporcional de la $C_{12\text{hr}}$ fue 1,91 (1,43, 2,55). En pacientes que presentan actividad reducida de la UGT1A1, no se considera necesario ajustar la dosis debido al polimorfismo genético.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Según un estudio de comparación de formulación en voluntarios adultos sanos, el comprimido masticable y el granulado para suspensión oral tienen una mayor biodisponibilidad oral en comparación con el comprimido de 400 mg. En este estudio, la administración del comprimido masticable con una comida rica en grasa condujo a un promedio de un 6 % de reducción en el AUC, de un 62 % de disminución en la $C_{\text{máx}}$ y de un 188 % de aumento en la $C_{12\text{hr}}$ en comparación con la administración en ayunas. La administración del comprimido masticable con una comida rica en grasa no afecta a la farmacocinética de raltegravir de forma clínicamente relevante, por lo que el comprimido masticable se puede administrar sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. No se ha estudiado el efecto de los alimentos en la formulación en granulado para suspensión oral.

La tabla 5 muestra los parámetros farmacocinéticos observados con el comprimido de 400 mg, con el comprimido masticable y con el granulado para suspensión oral, por peso corporal.

Tabla 5

Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir en el ensayo IMPAACT P1066 siguiendo las recomendaciones de Dosis de la Sección 4.2 (excluyendo recién nacidos)

Peso corporal	Formulación	Dosis	N*	Media geométrica (%CV[†]) AUC_{0-12hr} (µM•h)	Media geométrica (%CV[†]) C_{12hr} (nM)
≥25 kg	Comprimido recubierto con película	400 mg dos veces al día	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥25 kg	Comprimido masticable	Posología en función del peso, ver las tablas de posología para el comprimido masticable	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
De 11 a menos de 25 kg	Comprimido masticable	Posología en función del peso, ver las tablas de posología para el comprimido masticable	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
De 3 a menos de 20 kg	Suspensión oral	Posología en función del peso, ver la tabla de posología del granulado para suspensión oral	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

*Número de pacientes para los que hay resultados de farmacocinética intensiva con la dosis final recomendada.
[†]Coefficiente de variación geométrico.

Pacientes de edad avanzada

No se observó un efecto clínicamente significativo de la edad sobre la farmacocinética de raltegravir en el intervalo de edad estudiado con raltegravir 400 mg dos veces al día. No se observó un efecto

clínicamente significativo de la edad sobre la farmacocinética de raltegravir en el intervalo de edad estudiado en el ensayo ONCEMRK con raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Sexo, raza, grupo étnico y peso corporal

No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes en función del sexo, de la raza, del grupo étnico o del peso corporal en adultos en lo que respecta a raltegravir 400 mg dos veces al día, y se llegó a la conclusión de que no existía ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de raltegravir. En el caso de raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, el análisis farmacocinético poblacional también demostró que la repercusión del sexo, la raza, el grupo étnico y el peso corporal no es clínicamente significativa.

Insuficiencia renal

La excreción por vía renal del medicamento intacto es una vía poco importante de eliminación. En adultos, no se detectaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre los pacientes que presentaban insuficiencia renal grave y los pacientes sanos (ver sección 4.2 de la ficha técnica de la dosis de 400 mg dos veces al día). Debido a que se desconoce la magnitud con la que se puede dializar raltegravir, el medicamento no se debe administrar antes de una sesión de diálisis. No se han realizado estudios sobre insuficiencia renal con raltegravir 1.200 mg una vez al día. Sin embargo, basado en los resultados obtenidos con los comprimidos de 400 mg dos veces al día, no se prevé ningún efecto clínicamente significativo.

Insuficiencia hepática

Raltegravir se elimina principalmente por glucuronidación en el hígado. En adultos, no se detectaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre los pacientes que presentaban insuficiencia hepática moderada y los pacientes sanos. El efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de raltegravir no se ha estudiado (ver las secciones 4.2 y 4.4 de la ficha técnica de la dosis de 400 mg dos veces al día). No se han realizado estudios sobre insuficiencia hepática con raltegravir 1.200 mg una vez al día. Sin embargo, basado en los resultados obtenidos con los comprimidos de 400 mg dos veces al día, no se prevé ningún efecto clínicamente significativo para la insuficiencia hepática leve y moderada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de toxicología no clínica, incluyendo estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad relacionada con el desarrollo y toxicidad en animales juveniles, con raltegravir en ratones, ratas, perros y conejos. Los efectos a niveles de exposición consideradas superiores a los niveles de exposición clínica no indican riesgos especiales para los humanos.

Mutagenicidad

No se observaron signos de mutagenicidad ni de genotoxicidad en las pruebas *in vitro* de mutagénesis microbiana (Ames), en los ensayos *in vitro* de elución alcalina de rotura del ADN ni en los estudios *in vitro* e *in vivo* de aberraciones cromosómicas.

Carcinogenicidad

Un estudio de carcinogenicidad de raltegravir en ratones no mostró ningún potencial carcinogénico. En los niveles más altos de dosis, 400 mg/kg/día en hembras y 250 mg/kg/día en machos, la exposición sistémica fue similar a la dosis clínica de 1.200 mg una vez al día. En ratas, fueron identificados tumores (carcinoma de células escamosas) de la nariz/nasofaringe a dosis de 300 y 600 mg/kg/día en hembras y de 300 mg/kg/día en machos. Esta neoplasia se podría producir por una deposición local y/o por la aspiración del fármaco a través de la mucosa de la nariz/nasofaringe durante la dosificación oral por sonda y la subsecuente irritación crónica e inflamación; es probable que sea de importancia limitada para el uso clínico. En el NOAEL (nivel sin efecto adverso observable), la exposición sistémica fue similar a la dosis clínica de 1.200 mg una vez al día. Los

estudios estándar de genotoxicidad para evaluar la mutagenicidad y la clastogenicidad fueron negativos.

Toxicidad relacionada con el desarrollo

Raltegravir no fue teratógeno en los estudios de toxicidad relacionada con el desarrollo realizados en ratas y conejos. Se observó un ligero aumento de la incidencia de costillas supernumerarias, una variante en el proceso de desarrollo normal, en fetos de ratas expuestas a raltegravir con una exposición aproximadamente 4,4 veces mayor que la exposición que se alcanza en los seres humanos con la dosis humana recomendada (DHR) según el $AUC_{0-24\text{ hr}}$. No se observaron efectos sobre el desarrollo con una exposición 3,4 veces mayor que la exposición que se alcanza en los seres humanos con la DHR. En conejos no se observaron resultados similares.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

- Celulosa microcristalina
- Hipromelosa 2910
- Estearato de magnesio
- Croscarmelosa sódica

Recubrimiento

- Lactosa monohidratado
- Hipromelosa 2910
- Dióxido de titanio
- Triacetina
- Óxido de hierro amarillo
- Óxido de hierro negro

El comprimido también puede contener trazas de cera de carnauba.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener el frasco perfectamente cerrado, con el desecante para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños, sellado por inducción y desecante de gel de sílice.

Hay disponibles dos tamaños de envases: 1 frasco de 60 comprimidos y un envase múltiple conteniendo 180 (3 frascos de 60) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/diciembre/2007
Fecha de la última renovación: 14/mayo/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ISENTRESS 25 mg comprimidos masticables
ISENTRESS 100 mg comprimidos masticables

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido masticable contiene 25 mg de raltegravir (potásico).
Cada comprimido masticable contiene 100 mg de raltegravir (potásico).

Excipientes con efecto conocido del comprimido de 25 mg

Cada comprimido masticable contiene aproximadamente 0,46 mg de fructosa, aproximadamente 0,05 mg de fenilalanina (como un componente del aspartamo) y aproximadamente 1,4 mg de sorbitol.

Excipientes con efecto conocido del comprimido de 100 mg

Cada comprimido masticable contiene aproximadamente 0,93 mg de fructosa, aproximadamente 0,10 mg de fenilalanina (como un componente del aspartamo) y aproximadamente 2,8 mg de sorbitol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido masticable

Comprimido masticable de 25 mg

Comprimido masticable de color amarillo claro, redondo, con el logo de MSD en una cara y “473” en la otra cara.

Comprimido masticable de 100 mg

Comprimido masticable de color naranja claro, ovalado, ranurado por ambas caras, grabado por una cara con el logo de MSD y la inscripción “477” y sin inscripción por la otra cara.
El comprimido se puede dividir en dosis iguales de 50 mg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ISENTRESS está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) (ver las secciones 4.2, 4.4, 5.1 y 5.2).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe instaurarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Posología

ISENTRESS se debe usar en combinación con otros antirretrovirales (ARTs) activos (ver las secciones 4.4 y 5.1).

La dosis máxima para el comprimido masticable es de 300 mg dos veces al día.

Debido a que las formulaciones tienen perfiles farmacocinéticos diferentes, no se deben sustituir ni los comprimidos masticables ni el granulado para suspensión oral por el comprimido de 400 mg o por el comprimido de 600 mg (ver sección 5.2). Los comprimidos masticables y el granulado para

suspensión oral no han sido estudiados en adolescentes (de 12 a 18 años) o adultos infectados por el VIH.

Población pediátrica

Para niños de al menos 11 kg: la dosis del comprimido masticable dependerá del peso, hasta un máximo de 300 mg, dos veces al día tal y como se especifica en las Tablas 1 y 2. Hay disponibles comprimidos masticables de 25 mg y de 100 mg (ranurados).

Estas recomendaciones de dosis están basadas en datos limitados, ver sección 5.2.

Tabla 1

Dosis recomendada* de ISENTRESS comprimidos masticables en pacientes pediátricos que pesan al menos 25 kg

Peso corporal (kg)	Dosis	Número de comprimidos masticables
De 25 a menos de 28	150 mg dos veces al día	1,5 x 100 mg [†] dos veces al día
De 28 a menos de 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg dos veces al día
Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg dos veces al día

*La recomendación de dosis en relación al peso para el comprimido masticable se basa, aproximadamente, en 6 mg/kg/dosis dos veces al día (ver sección 5.2).
[†]El comprimido masticable de 100 mg se puede dividir en dosis iguales de 50 mg. Sin embargo, se debe evitar romper los comprimidos siempre que sea posible.

Si el paciente tiene al menos 4 semanas de edad y pesa al menos 3 kg hasta menos de 25 kg: Posología en relación al peso, como se especifica en la Tabla 2.

En pacientes que pesan entre 11 y 20 kg, se pueden usar tanto el comprimido masticable como la suspensión oral, tal como se especifica en la Tabla 2. Los pacientes pueden seguir con la suspensión oral siempre que su peso esté por debajo de 20 kg. Consultar la posología adecuada en la Tabla 2 (ver sección 5.1).

Tabla 2

Dosis recomendada* de ISENTRESS granulado para suspensión oral y comprimidos masticables en pacientes pediátricos de al menos 4 semanas de edad y que pesen de 3 a 25 kg

Peso corporal (kg)	Volumen (dosis) de suspensión a administrar	Número de comprimidos masticables
3 a menos de 4	2,5 ml (25 mg) dos veces al día	
4 a menos de 6	3 ml (30 mg) dos veces al día	
6 a menos de 8	4 ml (40 mg) dos veces al día	
8 a menos de 11	6 ml (60 mg) dos veces al día	
11 a menos de 14 [†]	8 ml (80 mg) dos veces al día	3 x 25 mg dos veces al día
14 a menos de 20 [†]	10 ml (100 mg) dos veces al día	1 x 100 mg dos veces al día
20 a menos de 25		1,5 x 100 mg [‡] dos veces al día

*La recomendación de dosis en relación al peso para el comprimido masticable y la suspensión oral en 10 ml de agua se basa aproximadamente en 6 mg/kg/dosis dos veces al día (ver sección 5.2).
[†]Para un peso entre 11 y 20 kg, se puede usar cualquiera de las formulaciones.
 Nota: Los comprimidos masticables están disponibles en comprimidos de 25 mg y de 100 mg.
[‡]El comprimido masticable de 100 mg se puede dividir en dos mitades iguales.

No se dispone de datos en recién nacidos prematuros. No se recomienda utilizar ISENTRESS en recién nacidos prematuros.

Se debe asesorar a los pacientes para que mantengan citas programadas, ya que la dosis de ISENTRESS se debe ir ajustando según el niño vaya creciendo.

Formulaciones y concentraciones adicionales disponibles

ISENTRESS también está disponible en comprimido de 400 mg y como granulado para suspensión oral. Para obtener más información sobre la posología, consultar las fichas técnicas del comprimido de 400 mg y del granulado para suspensión oral.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de raltegravir en recién nacidos prematuros (< 37 semanas de gestación) y de bajo peso al nacer (< 2.000 g). No se dispone de datos en esta población y no se pueden hacer recomendaciones posológicas.

ISENTRESS también está disponible para adultos y pacientes pediátricos (con un peso de al menos 40 kg) en comprimido de 600 mg que se administra como 1.200 mg una vez al día (dos comprimidos de 600 mg) para pacientes no tratados previamente o para pacientes virológicamente suprimidos en tratamiento inicial con ISENTRESS 400 mg dos veces al día. Para obtener más información sobre la posología, consultar la ficha técnica del comprimido de 600 mg.

Pacientes de edad avanzada

Existe poca información sobre el uso de raltegravir en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Por consiguiente, ISENTRESS se debe usar con precaución en esta población.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presentan insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, ISENTRESS se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos masticables de ISENTRESS se pueden administrar con o sin comida (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

Se debe advertir a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por el VIH y que no se ha demostrado que evite la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sanguíneo. A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Raltegravir tiene una barrera genética a la resistencia relativamente baja. Por consiguiente, siempre que sea posible, raltegravir se debe administrar con otros dos ARTs activos para reducir al mínimo el potencial de fracaso virológico y el desarrollo de resistencia (ver sección 5.1).

En pacientes no tratados previamente, los datos del estudio clínico sobre el uso de raltegravir están limitados al uso en combinación con dos inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI) (emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato).

Depresión

Se ha notificado depresión, incluyendo ideas y conductas suicidas, especialmente en pacientes con antecedentes preexistentes de depresión o enfermedad mental. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes preexistentes de depresión o enfermedad mental.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, raltegravir se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida la hepatitis crónica, tienen una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral de combinación y se deben controlar de acuerdo con la práctica convencional. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o la suspensión del tratamiento.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con tratamiento antirretroviral de combinación presentan un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

Osteonecrosis

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluido el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunosupresión grave, el aumento del índice de masa corporal), se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección por el VIH avanzada y/o exposición a largo plazo al tratamiento antirretroviral de combinación. Se debe advertir a los pacientes que acudan al médico si desarrollan molestias y dolor articular, rigidez articular o dificultad de movimiento.

Síndrome de reconstitución inmune

En los pacientes infectados por el VIH con inmunodeficiencia grave en el momento de la instauración del tratamiento antirretroviral de combinación (TARC) se puede producir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales, la cual puede causar trastornos clínicos graves o agravar los síntomas. Habitualmente, dichas reacciones se observan en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focales y neumonía causada por *Pneumocystis jiroveci* (antes conocido como *Pneumocystis carinii*). Se deben evaluar todos los síntomas inflamatorios y se debe instaurar un tratamiento cuando sea necesario.

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Antiácidos

La administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen aluminio y magnesio dio lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. No se recomienda la administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio (ver sección 4.5).

Rifampicina

Raltegravir se debe usar con precaución cuando se administre simultáneamente con inductores potentes de la uridin difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ej., rifampicina). La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir; se desconoce el impacto sobre la eficacia de raltegravir. Sin embargo, si la administración simultánea con rifampicina es inevitable, se

puede considerar duplicar la dosis de raltegravir en adultos. No existen datos acerca de cómo administrar simultáneamente raltegravir con rifampicina en pacientes menores de 18 años (ver sección 4.5).

Miopatía y rabdomiólisis

Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis. Utilizar con precaución en pacientes que hayan tenido en el pasado miopatía o rabdomiólisis o que tengan cualquier factor desencadenante, incluyendo otros medicamentos asociados a estas enfermedades (ver sección 4.8).

Reacciones cutáneas graves y de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones cutáneas graves, potencialmente mortales y mortales en pacientes tratados con raltegravir, en la mayoría de los casos simultáneamente con otros medicamentos asociados con estas reacciones. Estas incluyen casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por erupción, síntomas generales y, a veces, disfunción de órganos, incluyendo fallo hepático. Interrumpa inmediatamente raltegravir y otros agentes sospechosos si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas graves o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, aunque no se limita a, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico, incluyendo transaminasas hepáticas, se debe controlar y se debe iniciar un tratamiento apropiado. El retraso en la interrupción del tratamiento con raltegravir u otros agentes sospechosos, después de la aparición de erupción grave, puede desencadenar una reacción potencialmente mortal.

Erupción

La aparición de erupción se produjo con más frecuencia en pacientes tratados previamente con regímenes que contenían raltegravir y darunavir en comparación con los pacientes que recibían raltegravir sin darunavir o darunavir sin raltegravir (ver sección 4.8).

Fructosa

Los comprimidos masticables de ISENTRESS contienen fructosa y sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios *in vitro* indicaron que raltegravir no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 (CYP), no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A, no inhibe las UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs) 1A1 y 2B7, no induce la CYP3A4 y no inhibe el transporte mediado por la glucoproteína P. Según estos datos, no cabe esperar que raltegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o de la glucoproteína P.

Según los resultados de estudios *in vitro* e *in vivo*, raltegravir se elimina principalmente metabolizándose por glucuronidación por la vía mediada por la UGT1A1.

Se observó una considerable variabilidad interindividual e intraindividual en la farmacocinética de raltegravir.

Efecto de raltegravir sobre la farmacocinética de otros medicamentos

En estudios de interacciones, raltegravir no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de etravirina, maraviroc, tenofovir disoproxilo fumarato, anticonceptivos hormonales, metadona, midazolam o boceprevir.

En algunos estudios, la administración simultánea de raltegravir con darunavir produjo un descenso moderado de las concentraciones plasmáticas de darunavir; se desconoce el mecanismo de este efecto. Sin embargo, el efecto de raltegravir sobre las concentraciones plasmáticas de darunavir no parece ser clínicamente significativo.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de raltegravir

Dado que raltegravir se metaboliza principalmente a través de la UGT1A1, se debe tener precaución cuando raltegravir se administra simultáneamente con inductores potentes de la UGT1A1 (p. ej. rifampicina). Rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir; se desconoce el impacto sobre la eficacia de raltegravir. Sin embargo, si la administración simultánea con rifampicina es inevitable, se puede considerar duplicar la dosis de raltegravir en adultos. No existen datos acerca de cómo administrar simultáneamente raltegravir con rifampicina en pacientes menores de 18 años (ver sección 4.4). Se desconoce el efecto que tienen otros inductores potentes de las enzimas que metabolizan medicamentos, como fenitoína y fenobarbital, sobre la UGT1A1. Inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, etravirina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de San Juan, pioglitazona) se pueden utilizar con la dosis recomendada de raltegravir.

La administración simultánea de raltegravir con medicamentos que se sabe que son inhibidores potentes de la UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Inhibidores menos potentes de la UGT1A1 (por ejemplo, indinavir, saquinavir) también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de raltegravir, aunque en menor medida comparado con atazanavir. Asimismo, tenofovir disoproxilo fumarato puede incrementar las concentraciones plasmáticas de raltegravir, sin embargo, se desconoce el mecanismo de este efecto (ver Tabla 3). En los ensayos clínicos, un gran número de pacientes utilizaron atazanavir y/o tenofovir disoproxilo fumarato en un tratamiento de base optimizado (TBO) produciendo aumentos de las concentraciones plasmáticas de raltegravir. El perfil de seguridad observado en pacientes que utilizaron atazanavir y/o tenofovir disoproxilo fumarato fue similar al perfil de seguridad de los pacientes que no utilizaron estos medicamentos, por lo que no es necesario ajustar la dosis.

La administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen cationes metálicos divalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, dando lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. La toma de un antiácido que contiene aluminio y magnesio, dentro de las 6 horas posteriores de haber tomado raltegravir, redujo significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. Por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio. La administración simultánea de raltegravir con un antiácido que contiene carbonato de calcio disminuyó los niveles plasmáticos de raltegravir; sin embargo, esta interacción no se considera clínicamente significativa. Por lo tanto, no se requiere ningún ajuste de dosis cuando se administra raltegravir simultáneamente con antiácidos que contienen carbonato de calcio.

La administración simultánea de raltegravir con otros medicamentos que aumentan el pH gástrico (p. ej., omeprazol y famotidina) puede aumentar la tasa de absorción de raltegravir y resultar en un aumento de los niveles plasmáticos de raltegravir (ver Tabla 3). Los perfiles de seguridad del subgrupo de pacientes que en los ensayos clínicos de fase III estaban tomando inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H₂, fueron comparables con aquellos que no estaban tomando estos antiácidos. Por lo tanto, no se requiere ningún ajuste de dosis con el uso de inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H₂.

Todos los estudios de interacción fueron realizados en adultos.

Tabla 3
Datos de interacción farmacocinética en adultos

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
ANTIRRETROVIRALES		
<i>Inhibidores de la proteasa (IP)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑41 % AUC de raltegravir ↑77 % C _{12 hr} de raltegravir ↑24 % C _{máx} de raltegravir (inhibición de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓24 % AUC de raltegravir ↓55 % C _{12 hr} de raltegravir ↓18 % C _{máx} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg dosis única)	↓36 % AUC de raltegravir ↓21 % C _{12 hr} de raltegravir ↓36 % C _{máx} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
etravirina (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓10 % AUC de raltegravir ↓34 % C _{12 hr} de raltegravir ↓11 % C _{máx} de raltegravir (inducción de UGT1A1) ↑10 % AUC de etravirina ↑17 % C _{12 hr} de etravirina ↑4 % C _{máx} de etravirina	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de etravirina.
<i>Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI)</i>		
tenofovir disoproxilo fumarato (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑49 % AUC de raltegravir ↑3 % C _{12 hr} de raltegravir ↑64 % C _{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido) ↓10 % AUC de tenofovir ↓13 % C _{24 hr} de tenofovir ↓23 % C _{máx} de tenofovir	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de tenofovir disoproxilo fumarato.
<i>Inhibidores del CCR5</i>		
maraviroc (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓37 % AUC de raltegravir ↓28 % C _{12 hr} de raltegravir ↓33 % C _{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido) ↓14 % AUC de maraviroc ↓10 % C _{12 hr} de maraviroc ↓21 % C _{máx} de maraviroc	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de maraviroc.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
ANTIVIRALES PARA EL VHC		
<i>Inhibidores de la proteasa NS3/4A (IP)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg dosis única)	↑ 4 % AUC de raltegravir ↓ 25 % C _{12 hr} de raltegravir ↑ 11 % C _{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de boceprevir.
ANTIMICROBIANOS		
<i>Antimicobacterianos</i>		
rifampicina (raltegravir 400 mg dosis única)	↓40 % AUC de raltegravir ↓61 % C _{12 hr} de raltegravir ↓38 % C _{máx} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Si la administración simultánea con rifampicina es inevitable, se puede considerar duplicar la dosis de raltegravir (ver sección 4.4).
SEDANTES		
midazolam (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓8 % AUC de midazolam ↑3 % C _{máx} de midazolam	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de midazolam. Estos resultados indican que raltegravir no es un inductor ni un inhibidor de la CYP3A4, por lo que no se prevé que raltegravir afecte a la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de la CYP3A4.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
ANTIÁCIDOS QUE CONTIENEN UN CATION METÁLICO		
<p>antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↓49 % AUC de raltegravir ↓63 % C_{12 hr} de raltegravir ↓44 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>2 horas antes de la toma de raltegravir</u> ↓51 % AUC de raltegravir ↓56 % C_{12 hr} de raltegravir ↓51 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>2 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓30 % AUC de raltegravir ↓57 % C_{12 hr} de raltegravir ↓24 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>6 horas antes de la toma de raltegravir</u> ↓13 % AUC de raltegravir ↓50 % C_{12 hr} de raltegravir ↓10 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>6 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓11 % AUC de raltegravir ↓49 % C_{12 hr} de raltegravir ↓10 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(quelación de cationes metálicos)</p>	<p>Los antiácidos que contienen aluminio y magnesio reducen los niveles plasmáticos de raltegravir. No se recomienda la administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio.</p>
<p>Antiácido que contiene carbonato de calcio (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↓55 % AUC de raltegravir ↓32 % C_{12 hr} de raltegravir ↓52 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(quelación de cationes metálicos)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.</p>
ANTAGONISTAS H2 E INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
<p>omeprazol (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↑37 % AUC de raltegravir ↑24 % C_{12 hr} de raltegravir ↑51 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(aumento de la solubilidad)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.</p>
<p>famotidina (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↑44 % AUC de raltegravir ↑6 % C_{12 hr} de raltegravir ↑60 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(aumento de la solubilidad)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.</p>

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Etinilestradiol Norelgestromina (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓2 % AUC de etinilestradiol ↑6 % C _{máx} de etinilestradiol ↑14 % AUC de norelgestromina ↑29 % C _{máx} de norelgestromina	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de los anticonceptivos hormonales (a base de estrógenos y/o de progesterona).
ANALGÉSICOS OPIOIDES		
metadona (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↔ AUC de metadona ↔ C _{máx} de metadona	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de metadona.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de los comprimidos masticables de raltegravir en mujeres embarazadas. Existen algunos datos en mujeres embarazadas (entre 300-1.000 embarazos procedentes de la exposición durante el primer trimestre) que indican que los comprimidos recubiertos con película de raltegravir 400 mg dos veces al día no producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Sólo se deben utilizar los comprimidos masticables de raltegravir durante el embarazo si el beneficio que se espera obtener justifica el posible riesgo para el feto. Ver la sección 4.2 para consultar las recomendaciones posológicas.

Registro de embarazos de las pacientes tratadas con antirretrovirales

Para vigilar los resultados de la madre y el feto en pacientes a las que se les ha administrado inadvertidamente raltegravir durante el embarazo, se ha creado un Registro de embarazos de las pacientes tratadas con antirretrovirales. Se recomienda que los médicos incluyan a las pacientes en este registro.

Como regla general, cuando se decida utilizar antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y consecuentemente reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta los datos en animales así como la experiencia clínica en mujeres embarazadas con el fin de caracterizar la seguridad para el feto.

Lactancia

Se desconoce si raltegravir/metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que raltegravir/metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Raltegravir no debe utilizarse durante la lactancia. Como regla general, se recomienda que las madres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas machos y hembras con dosis de hasta 600 mg/kg/día que supusieron una exposición 3 veces superior a la exposición observada para la dosis recomendada en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se han notificado mareos en algunos pacientes durante el tratamiento con regímenes que contienen raltegravir. Los mareos podrían afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas en algunos pacientes (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos aleatorizados, se administró raltegravir 400 mg dos veces al día en combinación con pautas posológicas fijas o con un tratamiento de base optimizado a pacientes adultos no tratados previamente (N=547) y a pacientes adultos tratados previamente (N=462) durante 96 semanas. Otros 531 adultos no tratados previamente recibieron raltegravir 1.200 mg una vez al día con emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato durante 96 semanas. Ver sección 5.1.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron cefalea, náuseas y dolor abdominal. Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia fueron el síndrome de reconstitución inmune y erupción. En ensayos clínicos, las tasas de interrupción del tratamiento con raltegravir debido a reacciones adversas fueron del 5% o inferiores.

La rabdomiólisis fue una reacción adversa grave notificada con poca frecuencia en el uso poscomercialización de raltegravir 400 mg dos veces al día.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas por los investigadores causalmente relacionadas con raltegravir (solo o en combinación con otro ART), así como las reacciones adversas determinadas en la experiencia poscomercialización, se muestran a continuación, mediante Sistema de Clasificación de Órganos. La frecuencia de las reacciones adversas se define como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas Raltegravir (solo o en combinación con otro ART)
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	herpes genital, foliculitis, gastroenteritis, herpes simple, infección por herpesvirus, herpes zoster, gripe, absceso en ganglio linfático, molusco contagioso, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Poco frecuentes	papiloma de piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	anemia, anemia por deficiencia de hierro, dolor en ganglios linfáticos, linfadenopatía, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	síndrome de reconstitución inmune, hipersensibilidad medicamentosa, hipersensibilidad

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas Raltegravir (solo o en combinación con otro ART)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	disminución del apetito
	Poco frecuentes	caquexia, diabetes mellitus, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hiperfagia, aumento del apetito, polidipsia, trastorno de grasa corporal
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	sueños extraños, insomnio, pesadilla, comportamiento anormal, depresión
	Poco frecuentes	trastorno mental, tentativa de suicidio, ansiedad, estado confusional, humor deprimido, depresión mayor, insomnio medio, alteración del humor, ataque de pánico, alteraciones del sueño, pensamiento suicida, comportamiento suicida (particularmente en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica preexistente)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	mareos, cefalea, hiperactividad psicomotora
	Poco frecuentes	amnesia, síndrome del túnel carpiano, trastorno cognitivo, alteración de la atención, mareo postural, disgeusia, hipersomnio, hipoestesia, letargia, alteración de la memoria, migraña, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblores, sueño deficiente
Trastornos oculares	Poco frecuentes	deficiencia visual
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	vértigo
	Poco frecuentes	tinnitus
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	palpitaciones, bradicardia sinusal, extrasístoles ventriculares
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	sofocos, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	disfonía, epistaxis, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dispepsia
	Poco frecuentes	gastritis, malestar abdominal, dolor abdominal superior, abdomen sensible, malestar anorrectal, estreñimiento, sequedad de boca, malestar epigástrico, duodenitis erosiva, eructación, reflujo gastroesofágico, gingivitis, glositis, odinofagia, pancreatitis aguda, úlcera péptica, hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	hepatitis, esteatosis hepática, hepatitis alcohólica, fallo hepático

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas Raltegravir (solo o en combinación con otro ART)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Poco frecuentes	erupción acné, alopecia, dermatitis acneiforme, sequedad de piel, eritema, lipoatrofia facial, hiperhidrosis, lipoatrofia, lipodistrofia adquirida, lipohipertrofia, sudores nocturnos, prurigo, prurito, prurito generalizado, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica, lesión cutánea, urticaria, xeroderma, síndrome de Stevens Johnson, erupción inducida por medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor en el costado, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, osteopenia, dolor en las extremidades, tendinitis, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	insuficiencia renal, nefritis, nefrolitiasis, nocturia, quiste renal, deterioro renal, nefritis tubulointersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	disfunción eréctil, ginecomastia, síntomas menopáusicos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes Poco frecuentes	astenia, cansancio, pirexia malestar en el pecho, escalofríos, edema facial, aumento del tejido graso, sensación de nerviosismo, malestar, bulto submandibular, edema periférico, dolor
Exploraciones complementarias	Frecuentes Poco frecuentes	elevación de la alanina aminotransferasa, linfocitos atípicos, elevación de la aspartato aminotransferasa, elevación de los triglicéridos, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa pancreática en sangre reducción del recuento de neutrófilos absoluto, aumentos de la alcalina fosfatasa, disminución de la albúmina en sangre, elevación de la amilasa en sangre, elevación de la bilirrubina en sangre, elevación del colesterol en sangre, elevación de la creatinina en sangre, elevación de la glucosa en sangre, elevación del nitrógeno ureico en sangre, elevación de la creatinina fosfoquinasa, elevación en ayunas de la glucosa en sangre, presencia de glucosa en orina, elevación de las lipoproteínas de alta densidad, elevación del ratio internacional normalizado, elevación de las lipoproteínas de baja densidad, reducción del recuento de plaquetas, eritrocitos en orina positivo, aumento de la circunferencia de la cintura, aumento de peso, disminución del recuento leucocitario
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	sobredosificación accidental

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de cáncer en los pacientes tratados previamente y en pacientes no tratados previamente que recibieron raltegravir junto con otros agentes antirretrovirales. Los tipos y tasas de cáncer fueron los esperados en una población con inmunodeficiencia intensa. El riesgo de desarrollar cáncer en estos estudios fue similar en los grupos que recibieron raltegravir y en los grupos que recibieron los agentes de comparación.

Se observaron valores analíticos anormales en la creatinina quinasa de grado 2-4 en pacientes tratados con raltegravir. Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis. Utilizar con precaución en pacientes que hayan tenido en el pasado miopatía o rabdomiólisis o que tengan cualquier factor desencadenante, incluyendo otros medicamentos asociados a estas enfermedades (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo normalmente reconocidos, con infección por el VIH avanzada o exposición a largo plazo al tratamiento antirretroviral de combinación (TARC). Se desconoce la frecuencia (ver sección 4.4).

Al inicio del tratamiento antirretroviral de combinación (TARC) se puede originar una reacción inflamatoria como consecuencia de infecciones oportunistas asintomáticas o residuales en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Al menos hubo un caso grave para cada una de las siguientes reacciones adversas clínicas: herpes genital, anemia, síndrome de reconstitución inmune, depresión, trastorno mental, tentativa de suicidio, gastritis, hepatitis, insuficiencia renal, sobredosificación accidental.

En los ensayos clínicos con pacientes tratados previamente, independientemente de la causalidad, se observó erupción con más frecuencia en regímenes que contenían raltegravir y darunavir en comparación con aquellos que contenían raltegravir sin darunavir o darunavir sin raltegravir. La erupción considerada por el investigador como relacionada con el medicamento se produjo en tasas similares. Las tasas de exposición ajustada de erupción (todas las causas) fueron 10,9; 4,2 y 3,8 por 100 pacientes-año (PYR) respectivamente; y para la erupción relacionada con el medicamento fueron 2,4; 1,1 y 2,3 por 100 PYR respectivamente. Las erupciones observadas en los ensayos clínicos fueron de gravedad leve a moderada y no hubo que interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

Pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C

En ensayos clínicos, hubo 79 pacientes co-infectados con hepatitis B, 84 co-infectados con hepatitis C y 8 pacientes co-infectados con hepatitis B y C que fueron tratados con raltegravir en combinación con otros medicamentos para el VIH-1. En general, el perfil de seguridad de raltegravir en los pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C fue similar al observado en los pacientes sin co-infección con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C, aunque las tasas de valores anormales de AST y ALT eran algo mayores en el subgrupo co-infectado con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C.

A las 96 semanas, en los pacientes tratados previamente, los valores analíticos anormales de grado 2 o superiores, que representan un grado de empeoramiento respecto al basal en la AST, ALT o en la bilirrubina total, se produjeron en el 29 %, 34 % y 13 %, respectivamente, de los pacientes co-infectados tratados con raltegravir, en comparación con el 11 %, 10 % y 9 % del resto de los pacientes tratados con raltegravir. A las 240 semanas, en los pacientes no tratados previamente, los valores analíticos anormales de grado 2 o superiores, que representan un grado de empeoramiento respecto al basal en los valores de AST, ALT o en la bilirrubina total, se produjeron en el 22 %, 44 % y 17 %, respectivamente, de los pacientes co-infectados tratados con raltegravir, en comparación con el 13 %, 13 % y 5 % del resto de los pacientes tratados con raltegravir.

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad

Raltegravir ha sido estudiado en 126 niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad infectados por el VIH-1 y tratados previamente con antirretrovirales, en combinación con otros antirretrovirales en el ensayo IMPAACT P1066 (ver las secciones 5.1 y 5.2). De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de raltegravir.

En estos 96 niños y adolescentes, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento en la semana 48 fueron comparables a las observadas en adultos.

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de hiperactividad psicomotora de grado 3, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una erupción alérgica grave de grado 2 relacionada con el medicamento.

Un paciente experimentó alteraciones de laboratorio relacionadas con el medicamento, alteraciones de los niveles de la AST de grado 4 y de la ALT de grado 3, las cuales se consideraron graves.

Lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad

Raltegravir ha sido estudiado también en 26 lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad infectados por el VIH-1, en combinación con otros agentes antirretrovirales en el ensayo IMPAACT P1066 (ver las secciones 5.1 y 5.2).

En estos 26 lactantes, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la semana 48 fueron comparables a las observadas en adultos.

Un paciente experimentó una erupción alérgica grave de grado 3 relacionada con el medicamento que condujo a la suspensión del tratamiento.

Recién nacidos expuestos al VIH-1

En el ensayo IMPAACT P1110 (ver sección 5.2), los lactantes elegibles tenían al menos 37 semanas de gestación y pesaban un mínimo de 2 kg. Dieciséis (16) recién nacidos recibieron 2 dosis de ISENTRESS en las primeras 2 semanas de vida y 26 recién nacidos recibieron la dosis diaria durante 6 semanas; todos tuvieron un seguimiento de 24 semanas. No hubo experiencias clínicas adversas relacionadas con el medicamento y sí hubo tres experiencias adversas relacionadas con el medicamento en las pruebas de laboratorio (una neutropenia transitoria de Grado 4 en un paciente que recibió zidovudina para la prevención de la transmisión de madre a hijo (PTMH) y dos elevaciones de la bilirrubina (una de Grado 1 y otra de Grado 2) que no se consideraron graves y no requirieron tratamiento específico).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**.

4.9 Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento en el caso de sobredosis de raltegravir.

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas convencionales de soporte; por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, llevar a cabo una vigilancia clínica (que incluya la realización de un electrocardiograma) e instaurar un tratamiento de soporte si es necesario. Se debe tener en cuenta que raltegravir se presenta para uso clínico en forma de la sal de potasio. Se desconoce en qué medida se puede dializar raltegravir.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiviral para uso sistémico, otros antivirales, código ATC: J05AX08.

Mecanismo de acción

Raltegravir es un inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa que es activo frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). Raltegravir inhibe la actividad catalítica de la integrasa, una enzima codificada por el VIH y necesaria para la replicación viral. La inhibición de la integrasa evita la inserción covalente o integración del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped. Los genomas del VIH que no se integran no pueden dirigir la producción de nuevas partículas virales infecciosas, por lo que inhibir la integración evita la propagación de la infección viral.

Actividad antiviral *in vitro*

Raltegravir en concentraciones de 31 ± 20 nM inhibió en un 95 % (IC₉₅) la replicación del VIH-1 (relativo a un cultivo infectado por virus no tratado) en cultivos de linfocitos T humanos infectados por la variante H9IIIB del VIH-1 adaptada a la línea celular. Además, raltegravir inhibió la replicación viral en cultivos de monocitos humanos de sangre periférica activados por mitógenos e infectados por diversos aislados clínicos primarios del VIH-1, entre ellos aislados de 5 subtipos no B y aislados resistentes a inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa. En un ensayo de infección monociclo, raltegravir inhibió la infección de 23 aislados del VIH que representaban 5 subtipos no B y 5 formas recombinantes circulantes con valores IC₅₀ que oscilaban desde 5 hasta 12 nM.

Resistencia

La mayoría de los virus aislados de pacientes en los que ha fracasado raltegravir mostraban un elevado nivel de resistencia a raltegravir como consecuencia de la aparición de dos o más mutaciones en la integrasa. La mayoría presentaba una mutación en el aminoácido de la posición 155 (N155 cambio por H), en el aminoácido de la posición 148 (Q148 cambio por H, K o R) o en el aminoácido de la posición 143 (Y143 cambio por H, C o R) y una o más mutaciones adicionales de la integrasa (por ej., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R y S230R). Las mutaciones reducen la susceptibilidad del virus a raltegravir y la adición de otras mutaciones disminuye aún más la susceptibilidad a raltegravir. Los factores que reducían la probabilidad de desarrollar resistencia eran una carga viral baja en el período basal y el uso de otros antirretrovirales activos. Las mutaciones que confieren resistencia a raltegravir generalmente también confieren resistencia a elvitegravir, un inhibidor de la transferencia de las hebras mediada por la integrasa. Las mutaciones en el aminoácido 143 confieren mayor resistencia a raltegravir que a elvitegravir y la mutación E92Q confiere mayor resistencia a elvitegravir que a raltegravir. Los virus que albergan una mutación en el aminoácido 148, junto con una o más mutaciones adicionales de resistencia a raltegravir, pueden tener también resistencia clínicamente significativa a dolutegravir.

Experiencia clínica

La evidencia de la eficacia de raltegravir se basó en el análisis de los datos de 96 semanas de dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2, Protocolos 018 y 019) en pacientes adultos infectados con el VIH-1 tratados previamente con antirretrovirales y en el análisis de los datos de 240 semanas de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo (STARTMRK, Protocolo 021) en pacientes adultos infectados con el VIH-1 no tratados previamente con antirretrovirales.

Eficacia

Pacientes adultos tratados previamente

Los ensayos BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 (ensayos multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo) evaluaron la seguridad y la actividad antirretroviral de raltegravir en dosis de 400 mg dos veces al día frente al placebo en una combinación con TBO, en pacientes infectados por el VIH, de 16 años de edad o mayores, con resistencia documentada a por lo menos 1 fármaco de cada una de las 3 clases de tratamientos antirretrovirales (INTI, INNTI e IP). Antes de la aleatorización, el investigador eligió el TBO para cada paciente basándose en los tratamientos previos que había recibido el paciente y en los resultados de las pruebas de resistencia viral genotípica y fenotípica en el período basal.

Los datos demográficos (sexo, edad y raza) y las características basales de los pacientes de los grupos que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día y placebo eran similares. Los pacientes habían recibido previamente una mediana de 12 antirretrovirales durante una mediana de 10 años. En el TBO se usó una mediana de 4 antirretrovirales.

Análisis de los resultados a las 48 y 96 semanas

Los resultados duraderos (semana 48 y semana 96) agrupados de los pacientes que recibieron la dosis recomendada de raltegravir de 400 mg dos veces al día en los estudios BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4
Resultados de eficacia en las semanas 48 y 96

Estudios BENCHMRK 1 y 2 agrupados	48 Semanas		96 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)
Porcentaje de ARN del VIH < 400 copias/ml (IC del 95 %)				
Todos los pacientes [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Características basales [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 copias/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 células/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Puntuación de sensibilidad (PSG) [§]				
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 y más	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Porcentaje de ARN del VIH < 50 copias/ml (IC del 95%)				
Todos los pacientes [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Características basales [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 copias/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 células/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Puntuación de sensibilidad (PSG) [§]				
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 y más	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

Estudios BENCHMRK 1 y 2 agrupados	48 Semanas		96 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)
Parámetro				
Cambio medio en el recuento de células CD4 (IC del 95%), células/mm³				
Todos los pacientes [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Características basales [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 copias/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 células/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Puntuación de sensibilidad (PSG) [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 o más	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Los pacientes que no completaron el tratamiento se consideraron fracasos: se consideró que en los pacientes que se retiraron prematuramente el tratamiento habría fracasado después. Se comunican los porcentajes de pacientes con respuesta y los intervalos de confianza (IC) del 95 % correspondiente.

[‡] Para los análisis por factores pronósticos, los fracasos virológicos fueron arrastrados para porcentajes <400 y 50 copias/ml. Para los cambios medios en el recuento de células CD4 se usó el valor basal arrastrado para los fracasos virológicos.

[§] La puntuación de sensibilidad genotípica (PSG) se definió como el número total de ART orales en el tratamiento de base optimizado (TBO) frente a los cuales el aislado viral de un paciente fue sensible desde el punto de vista genotípico según los resultados de las pruebas de resistencia genotípica. El uso de enfuvirtida en TBO en los pacientes no tratados previamente con enfuvirtida se consideró como un fármaco activo en TBO. Asimismo, el uso de darunavir en TBO en los pacientes no tratados previamente con darunavir se consideró como un fármaco activo en TBO.

Raltegravir alcanzó unas respuestas virológicas (utilizando la aproximación No finalización=Fracaso) de unas concentraciones de ARN del VIH de < 50 copias/ml en el 61,7 % de los pacientes en la semana 16, del 62,1 % en la semana 48 y del 57,0 % en la semana 96. Algunos pacientes experimentaron recaída virológica entre la semana 16 y la semana 96. Los factores asociados al fracaso son carga viral alta en el período basal y TBO que no incluyese al menos un agente activo potente.

Cambio a raltegravir

Los estudios SWITCHMRK 1 y 2 (Protocolos 032 y 033) evaluaron a pacientes infectados con el VIH que recibían tratamiento supresor (ARN del VIH < 50 copias/ml en la selección; régimen estable > 3 meses) con lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 comprimidos dos veces al día más al menos 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa y que se aleatorizaron 1:1 para continuar con lopinavir (+) ritonavir 2 comprimidos dos veces al día (n=174 y n=178, respectivamente) o para sustituir lopinavir (+) ritonavir con raltegravir 400 mg dos veces al día (n=174 y n=176, respectivamente). No se excluyeron los pacientes con antecedentes de fracaso virológico y no se limitó el número de tratamientos antirretrovirales previos.

Estos estudios se cancelaron después del análisis de eficacia principal en la semana 24 puesto que no lograron demostrar la no inferioridad de raltegravir frente a lopinavir (+) ritonavir. En ambos estudios, en la semana 24, la supresión del ARN del VIH hasta menos de 50 copias/ml se mantuvo en el 84,4 % del grupo de raltegravir frente al 90,6 % del grupo de lopinavir (+) ritonavir, (no finalización=fracaso). Ver la sección 4.4 referente a la necesidad de administrar raltegravir con otros dos agentes activos.

Pacientes adultos no tratados previamente

STARTMRK (ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento activo) evaluó la seguridad y actividad antirretroviral de raltegravir 400 mg dos veces al día frente a efavirenz 600 mg al acostarse, en una combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato, en

pacientes infectados con el VIH no tratados previamente con ARN del VIH > 5.000 copias/ml. La aleatorización se estratificó en la selección según las concentraciones de ARN del VIH (≤ 50.000 copias/ml y > 50.000 copias/ml) y el estatus de hepatitis B o C (positivo o negativo).

Los datos demográficos del paciente (sexo, edad y raza) y las características basales eran comparables entre el grupo que recibía raltegravir 400 mg dos veces al día y el grupo que recibía efavirenz 600 mg al acostarse.

Resultados del análisis de 48 y 240 semanas

En cuanto a la variable principal de eficacia, la proporción de pacientes que alcanzan ARN del VIH < 50 copias/ml en la semana 48 fue 241/280 (86,1 %) en el grupo que recibía raltegravir y 230/281 (81,9 %) en el grupo que recibía efavirenz. La diferencia en el tratamiento (raltegravir - efavirenz) fue 4,2 % con el correspondiente IC del 95 % de (-1,9; 10,3) que establece que raltegravir no es inferior a efavirenz (valor p para la no inferioridad < 0,001). A la semana 240, la diferencia de tratamiento (raltegravir - efavirenz) fue 9,5 % con el correspondiente IC del 95 % de (1,7; 17,3). Los resultados de las semanas 48 y 240 para los pacientes que recibían la dosis recomendada de raltegravir 400 mg dos veces al día de STARTMRK se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5
Resultado de eficacia en las semanas 48 y 240

Estudio STARTMRK	48 Semanas		240 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)
Porcentaje del ARN del VIH < 50 copias/ml (IC del 95 %)				
Todos los pacientes [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Característica basal [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 copias/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Recuento CD4 ≤ 50 células/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 células/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Subtipo viral Clado B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Clado no B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)

Estudio STARTMRK	48 Semanas		240 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)
Media del cambio en linfocitos CD4 (IC del 95 %), células/mm³				
Todos los pacientes [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Característica basal [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 copias/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Recuento CD4 ≤ 50 células/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 células/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Subtipo viral Clado B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Clado no B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Los pacientes que no completaron el tratamiento se consideraron fracasos: se consideró que en los pacientes que se retiraron prematuramente el tratamiento habrían fracasado después. Se comunican los porcentajes de pacientes con respuesta y los intervalos de confianza (IC) del 95 % correspondiente.

[‡] Para los análisis por factores pronósticos, los fracasos virológicos fueron arrastrados para porcentajes <50 y 400 copias/ml. Para los cambios medios en el recuento de células CD4 se usó el valor basal arrastrado para los fracasos virológicos.

Notas: Los análisis están basados en todos los datos disponibles.

Raltegravir y efavirenz se administraron con emtricitabina (+) tenofovir disoproxilo fumarato.

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad

En el ensayo clínico multicéntrico abierto de Fase I/II IMPAACT P1066, se evaluó el perfil farmacocinético, la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de raltegravir en niños infectados por el VIH. En este ensayo participaron 126 niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad tratados previamente. Los pacientes fueron estratificados por edad, incluyendo primero a los adolescentes y luego sucesivamente a los niños más pequeños. Los pacientes recibieron la formulación en comprimido de 400 mg (de 6 a 18 años de edad) o la formulación en comprimido masticable (de 2 a menos de 12 años de edad). Raltegravir fue administrado junto con TBO.

La fase de búsqueda de la dosis inicial incluyó una evaluación farmacocinética intensiva. La selección de la dosis se basó en alcanzar exposiciones de raltegravir en plasma y concentraciones mínimas similares a las observadas en adultos, y una seguridad a corto plazo aceptable. Después de la selección de la dosis, otros pacientes fueron incluidos para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia a largo plazo. De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de raltegravir (ver sección 4.2).

Tabla 6
Características Basales y Resultados de Eficacia a las semanas 24 y 48 procedentes del ensayo IMPAACT P1066 (de 2 a 18 años de edad)

Parámetro	Población en la dosis final	
	N=96	
Demográficos		
Edad (años), mediana [intervalo]	13 [2 – 18]	
Género masculino	49%	
Raza		
Caucásica	34%	
Negra	59%	
Características basales		
ARN plasmático del VIH-1 (log ₁₀ copias/ml), media [intervalo]	4,3 [2,7 - 6]	
Recuento de células CD4 (células/mm ³), mediana [intervalo]	481 [0 – 2.361]	
Porcentaje de CD4, mediana [intervalo]	23,3% [0 – 44]	
ARN del VIH-1 >100.000 copias/ml	8%	
CDC para VIH categoría B o C	59%	
Uso previo de un ART por clase		
INNTI	78%	
IP	83%	
	Semana 24	Semana 48
Respuesta		
Descenso ≥1 log ₁₀ ARN del VIH respecto a la basal o <400 copias/ml	72%	79%
ARN del VIH <50 copias/ml	54%	57%
Media del incremento del recuento de células CD4 respecto a la basal (%)	119 células/mm ³ (3,8%)	156 células/mm ³ (4,6%)

Lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad

En el ensayo IMPAACT P1066 se reclutaron también lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad infectados por el VIH que habían recibido tratamiento antirretroviral previo, ya fuera como profilaxis para la prevención de la transmisión de madre a hijo (PTMH) y/o como tratamiento antirretroviral de combinación para la infección por el VIH. Raltegravir se administró como formulación en granulado para suspensión oral independientemente de la comida, en combinación con TBO que incluía lopinavir más ritonavir en dos tercios de los pacientes.

Tabla 7
Características basales y resultados de eficacia a las semanas 24 y 48 procedentes del ensayo IMPAACT P1066 (de 4 semanas a menos de 2 años de edad)

Parámetro	N=26	
	Demográficos	
Edad (semanas), mediana [intervalo]	28 [4 -100]	
Género masculino	65%	
Raza		
Caucásica	8%	
Negra	85%	
Características basales		
ARN plasmático del VIH-1 (log ₁₀ copias/ml), media [intervalo]	5,7 [3,1 - 7]	
Recuento de células CD4 (células/mm ³), mediana [intervalo]	1.400 [131 -3.648]	
Porcentaje de CD4, mediana [intervalo]	18,6% [3,3 – 39,3]	
ARN del VIH-1 >100.000 copias/ml	69%	
CDC para VIH categoría B o C	23%	
Uso previo de un ART por clase		
INNTI	73%	
INTI	46%	
IP	19%	

Parámetro	N=26	
	Semana 24	Semana 48
Respuesta		
Descenso $\geq 1 \log_{10}$ ARN del VIH respecto a la basal o <400 copias/ml	91%	85%
ARN del VIH <50 copias/ml	43%	53%
Media del incremento del recuento de células CD4 respecto a la basal (%)	500 células/mm ³ (7,5%)	492 células/mm ³ (7,8%)
Fracaso virológico	Semana 24	Semana 48
Ausencia de respuesta	0	0
Rebote	0	4
Número con genotipo disponible*	0	2

*Un paciente tenía una mutación en la posición 155.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Como se ha demostrado en voluntarios sanos a los que se les han administrado dosis orales únicas de raltegravir en ayunas, raltegravir se absorbe rápidamente, con un $T_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 3 horas después de su administración. El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de raltegravir aumentan de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 1.600 mg. La $C_{12\text{ hr}}$ de raltegravir aumenta de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 800 mg y aumenta de forma ligeramente menos proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 1.600 mg. No se ha establecido la proporcionalidad de la dosis en pacientes.

Con la posología de dos veces al día, el estado de equilibrio farmacocinético se alcanza rápidamente, aproximadamente en los 2 días siguientes a la administración. La acumulación según el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ es escasa o nula y hay una ligera acumulación según la $C_{12\text{ hr}}$. La biodisponibilidad absoluta de raltegravir no se ha determinado.

Raltegravir se puede administrar con o sin alimentos. En los estudios fundamentales de eficacia y de seguridad realizados en pacientes infectados con el VIH, raltegravir se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Cuando se administraron múltiples dosis de raltegravir tras una comida moderada en grasas, el AUC de raltegravir no se vio afectado en un grado clínicamente significativo, observándose un aumento del 13 % respecto a la administración en ayunas. La $C_{12\text{ hr}}$ de raltegravir fue 66 % superior y la $C_{m\acute{a}x}$ fue 5 % superior tras una comida moderada en grasas en comparación con la administración en ayunas. La administración de raltegravir tras una comida rica en grasas aumentó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ aproximadamente 2 veces y aumentó la $C_{12\text{ hr}}$ en 4,1 veces. La administración de raltegravir tras una comida baja en grasas redujo el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 46 % y un 52 %, respectivamente; la $C_{12\text{ hr}}$ permaneció básicamente invariable. La ingesta de alimentos parece aumentar la variabilidad farmacocinética respecto al ayuno.

En conjunto, se observó una considerable variabilidad en la farmacocinética de raltegravir. Para la $C_{12\text{ hr}}$ observada en BENCHMRK 1 y 2, el coeficiente de variación (CV) para la variabilidad interindividual fue = 212 % y el CV para la variabilidad intraindividual fue = 122 %. Las fuentes de variabilidad pueden ser, entre otras, diferencias en la administración simultánea con alimentos y los medicamentos administrados simultáneamente.

Distribución

Aproximadamente el 83 % de raltegravir se une a las proteínas plasmáticas humanas en el intervalo de concentraciones de 2 a 10 micromolar (μM).

Raltegravir atravesó fácilmente la placenta en ratas, pero no penetró en el cerebro en una magnitud apreciable.

En dos estudios en pacientes infectados por el VIH-1 que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día, raltegravir fue detectado fácilmente en el líquido cefalorraquídeo. En el primer estudio (n=18) la

mediana de las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo fue del 5,8% (intervalo de 1 a 53,5%) de la correspondiente concentración en plasma. En el segundo estudio (n=16), la mediana de las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo fue del 3% (intervalo de 1 a 61%) de la correspondiente concentración en plasma. Estas proporciones de medianas son aproximadamente de 3 a 6 veces inferiores que la fracción libre de raltegravir en plasma.

Biotransformación y excreción

La semivida terminal aparente de raltegravir es aproximadamente de 9 horas, con una fase alfa de la semivida más corta (aproximadamente 1 hora), que supone la mayor parte del AUC. Tras la administración de una dosis oral de raltegravir marcado radiactivamente, aproximadamente el 51 % de la dosis se excretó por las heces y el 32 % por la orina. En las heces sólo estaba presente raltegravir, gran parte del cual es probable que procediera de la hidrólisis de raltegravir-glucurónido secretado en la bilis, como se observó en especies de animales en los estudios preclínicos. En la orina se detectaron dos compuestos, raltegravir y raltegravir-glucurónido, los cuales representaron aproximadamente el 9 % y el 23 % de la dosis, respectivamente. El principal compuesto en la circulación sanguínea fue raltegravir y representó aproximadamente el 70 % de la radiactividad total; el resto de radiactividad en el plasma estaba en forma de raltegravir-glucurónido. Estudios en los que se utilizaron inhibidores químicos selectivos de isoformas y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) expresados en el ADNc han demostrado que la UGT1A1 es la principal enzima responsable de la formación de raltegravir-glucurónido. Por lo tanto, los datos indican que el principal mecanismo de aclaramiento de raltegravir en los seres humanos es la glucuronidación mediada por la UGT1A1.

Polimorfismo de la UGT1A1

En una comparación de 30 pacientes con genotipo *28/*28 con 27 pacientes con genotipo natural, la media geométrica proporcional (IC 90 %) del AUC fue 1,41 (0,96, 2,09) y la media geométrica proporcional de la $C_{12\text{hr}}$ fue 1,91 (1,43, 2,55). En pacientes que presentan actividad reducida de la UGT1A1, no se considera necesario ajustar la dosis debido al polimorfismo genético.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Según un estudio de comparación de formulación en voluntarios adultos sanos, el comprimido masticable y el granulado para suspensión oral tienen una mayor biodisponibilidad oral en comparación con el comprimido de 400 mg. En este estudio, la administración del comprimido masticable con una comida rica en grasa condujo a un promedio de un 6 % de reducción en el AUC, de un 62 % de disminución en la $C_{\text{máx}}$ y de un 188 % de aumento en la $C_{12\text{hr}}$ en comparación con la administración en ayunas. La administración del comprimido masticable con una comida rica en grasa no afecta a la farmacocinética de raltegravir de forma clínicamente relevante, por lo que el comprimido masticable se puede administrar sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. No se ha estudiado el efecto de los alimentos en la formulación en granulado para suspensión oral.

La tabla 8 muestra los parámetros farmacocinéticos observados con el comprimido de 400 mg, con el comprimido masticable y con el granulado para suspensión oral, por peso corporal.

Tabla 8

Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir en el ensayo IMPAACT P1066 siguiendo las recomendaciones de Dosis de la Sección 4.2 (excluyendo recién nacidos)

Peso corporal	Formulación	Dosis	N*	Media geométrica (%CV[†]) AUC_{0-12hr} (µM•h)	Media geométrica (%CV[†]) C_{12hr} (nM)
≥ 25 kg	Comprimido recubierto con película	400 mg dos veces al día	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Comprimido masticable	Posología en función del peso, ver la tabla 1 de posología	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
De 11 a menos de 25 kg	Comprimido masticable	Posología en función del peso, ver la tabla 2 de posología	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
De 3 a menos de 20 kg	Suspensión oral	Posología en función del peso, ver la tabla de posología del granulado para suspensión oral	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

*Número de pacientes para los que hay resultados de farmacocinética intensiva con la dosis final recomendada.
[†]Coefficiente de variación geométrico.

Pacientes de edad avanzada

No se observó un efecto clínicamente significativo de la edad sobre la farmacocinética de raltegravir en voluntarios sanos y en pacientes con infección por el VIH-1 en el intervalo de edad estudiado (19 a 84 años, donde un número pequeño de individuos eran mayores de 65 años).

Sexo, raza e IMC

No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes en función del sexo, de la raza o del índice de masa corporal (IMC) en adultos.

Insuficiencia renal

La excreción por vía renal del medicamento intacto es una vía poco importante de eliminación. En adultos, no se detectaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre los pacientes que presentaban insuficiencia renal grave y los pacientes sanos (ver sección 4.2). Debido a que se desconoce la magnitud con la que se puede dializar raltegravir, el fármaco no se debe administrar antes de una sesión de diálisis.

Insuficiencia hepática

Raltegravir se elimina principalmente por glucuronidación en el hígado. En adultos, no se detectaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre los pacientes que presentaban insuficiencia hepática moderada y los pacientes sanos. El efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de raltegravir no se ha estudiado (ver las secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de toxicología no clínica, incluyendo estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad relacionada con el desarrollo y toxicidad en animales juveniles, con raltegravir en ratones, ratas, perros y conejos. Los efectos a niveles de exposición consideradas superiores a los niveles de exposición clínica no indican riesgos especiales para los humanos.

Mutagenicidad

No se observaron signos de mutagenicidad ni de genotoxicidad en las pruebas *in vitro* de mutagénesis microbiana (Ames), en los ensayos *in vitro* de elución alcalina de rotura del ADN ni en los estudios *in vitro* e *in vivo* de aberraciones cromosómicas.

Carcinogenicidad

Un estudio de carcinogenicidad de raltegravir en ratones no mostró ningún potencial carcinogénico. En los niveles más altos de dosis, 400 mg/kg/día en hembras y 250 mg/kg/día en machos, la exposición sistémica fue similar a la dosis clínica de 400 mg dos veces al día. En ratas, fueron identificados tumores (carcinoma de células escamosas) de la nariz/nasofaringe a dosis de 300 y 600 mg/kg/día en hembras y de 300 mg/kg/día en machos. Esta neoplasia se podría producir por una deposición local y/o por la aspiración del fármaco a través de la mucosa de la nariz/nasofaringe durante la dosificación oral por sonda y la subsecuente irritación crónica e inflamación; es probable que sea de importancia limitada para el uso clínico. En el NOAEL (nivel sin efecto adverso observable), la exposición sistémica fue similar a la dosis clínica de 400 mg dos veces al día. Los estudios estándar de genotoxicidad para evaluar la mutagenicidad y la clastogenicidad fueron negativos.

Toxicidad relacionada con el desarrollo

Raltegravir no fue teratógeno en los estudios de toxicidad relacionada con el desarrollo realizados en ratas y conejos. Se observó un ligero aumento de la incidencia de costillas supernumerarias, una variante en el proceso de desarrollo normal, en fetos de ratas expuestas a raltegravir con una exposición aproximadamente 4,4 veces mayor que la exposición que se alcanza en los seres humanos con la dosis de 400 mg dos veces al día según el $AUC_{0-24 \text{ hr}}$. No se observaron efectos sobre el desarrollo con una exposición 3,4 veces mayor que la exposición que se alcanza en los seres humanos con la dosis de 400 mg dos veces al día según el $AUC_{0-24 \text{ hr}}$. En conejos no se observaron resultados similares.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Comprimido masticable 25 mg

- Hidroxipropilcelulosa
- Sucralosa
- Sacarina de sodio
- Citrato de sodio dihidratado
- Manitol
- Glicirricinato de monoamonio
- Sorbitol (E420)
- Fructosa
- Aroma de plátano
- Aroma de naranja
- Enmascarador de sabor
- Aspartamo (E951)
- Crospovidona Tipo A
- Estearil fumarato de sodio
- Estearato de magnesio
- Hipromelosa 2910/6cP
- Macrogol/PEG 400
- Etilcelulosa 20 cP
- Hidróxido de amonio
- Triglicéridos de cadena media
- Ácido oleico
- Óxido de hierro amarillo

Comprimido masticable 100 mg

- Hidroxipropilcelulosa
- Sucralosa
- Sacarina de sodio
- Citrato de sodio dihidratado
- Manitol
- Glicirricinato de monoamonio
- Sorbitol (E420)
- Fructosa
- Aroma de plátano
- Aroma de naranja
- Enmascarador de sabor
- Aspartamo (E951)
- Crospovidona Tipo A
- Estearil fumarato de sodio
- Estearato de magnesio
- Hipromelosa 2910/6cP
- Macrogol/PEG 400
- Etilcelulosa 20 cP
- Hidróxido de amonio
- Triglicéridos de cadena media
- Ácido oleico
- Óxido de hierro rojo
- Óxido de hierro amarillo

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener el frasco perfectamente cerrado, con el desecante para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños, sellado por inducción y desecante silica gel: 60 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/diciembre/2007
Fecha de la última renovación: 14/mayo/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ISENTRESS 100 mg granulado para suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 100 mg de raltegravir (potásico). Después de la reconstitución, la suspensión oral tiene una concentración de 10 mg por ml.

Excipientes con efecto conocido

Cada sobre contiene aproximadamente 0,5 mg de fructosa, 1,5 mg de sorbitol y 4,7 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para suspensión oral.

Polvo granular de color blanco a blanquecino que puede contener partículas de color amarillo o beige tirando a marrón claro, dentro de un sobre de un solo uso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ISENTRESS está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) (ver las secciones 4.2, 4.4, 5.1 y 5.2).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe instaurarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Posología

ISENTRESS se debe usar en combinación con otros antirretrovirales (ARTs) activos (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Debido a que las formulaciones tienen perfiles farmacocinéticos diferentes, no se deben sustituir ni el granulado para suspensión oral ni los comprimidos masticables por el comprimido de 400 mg o por el comprimido de 600 mg (ver sección 5.2). El granulado para suspensión oral y los comprimidos masticables no han sido estudiados en adolescentes (de 12 a 18 años) o adultos infectados por el VIH.

Recién nacidos y lactantes

La posología depende del peso a partir del nacimiento, tal y como se especifica en la Tabla 1 y en la Tabla 2. Los pacientes pueden seguir con el granulado para suspensión oral siempre que su peso esté por debajo de 20 kg.

En los pacientes que pesen entre 11 y 20 kg, se pueden usar tanto el granulado para suspensión oral como el comprimido masticable, tal y como se especifica en la Tabla 1 (ver sección 5.2). Para obtener más información sobre la posología, consultar la ficha técnica del comprimido masticable.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de raltegravir en recién nacidos prematuros (< 37 semanas de gestación) y de bajo peso al nacer (< 2.000 g). No se dispone de datos en esta población y no se pueden hacer recomendaciones posológicas.

Tabla 1

Dosis recomendada* de ISENTRESS granulado para suspensión oral y comprimidos masticables en pacientes pediátricos de al menos 4 semanas de edad y que pesen de 3 a 25 kg

Peso corporal (kg)	Volumen (dosis) de suspensión a administrar	Número de comprimidos masticables
3 a menos de 4	2,5 ml (25 mg) dos veces al día	
4 a menos de 6	3 ml (30 mg) dos veces al día	
6 a menos de 8	4 ml (40 mg) dos veces al día	
8 a menos de 11	6 ml (60 mg) dos veces al día	
11 a menos de 14 [†]	8 ml (80 mg) dos veces al día	3 x 25 mg dos veces al día
14 a menos de 20 [†]	10 ml (100 mg) dos veces al día	1 x 100 mg dos veces al día
20 a menos de 25		1,5 x 100 mg [‡] dos veces al día

*La recomendación de dosis en relación al peso para el comprimido masticable y la suspensión oral en 10 ml de agua se basa aproximadamente en 6 mg/kg/dosis dos veces al día (ver sección 5.2).
[†]Para un peso entre 11 y 20 kg, se puede usar cualquiera de las formulaciones.
 Nota: Los comprimidos masticables están disponibles en comprimidos de 25 mg y de 100 mg.
[‡]El comprimido masticable de 100 mg se puede dividir en dos mitades iguales.

Tabla 2

Dosis recomendada de ISENTRESS para suspensión oral en recién nacidos a término (desde el nacimiento hasta las 4 semanas [28 días] de edad*

Nota: Si la madre ha tomado ISENTRESS entre 2-24 horas antes del parto, administrar la primera dosis del recién nacido entre 24 y 48 horas después del nacimiento.

Peso corporal (kg)	Volumen (dosis) de suspensión a administrar
Desde el nacimiento hasta la 1ª semana - Dosificación una vez al día[†]	
De 2 a menos de 3	0,4 ml (4 mg) una vez al día
De 3 a menos de 4	0,5 ml (5 mg) una vez al día
De 4 a menos de 5	0,7 ml (7 mg) una vez al día
Desde la 1ª hasta la 4ª semana – Dosificación dos veces al día[‡]	
De 2 a menos de 3	0,8 ml (8 mg) dos veces al día
De 3 a menos de 4	1 ml (10 mg) dos veces al día
De 4 a menos de 5	1,5 ml (15 mg) dos veces al día

* No hay datos disponibles en recién nacidos prematuros. No se recomienda el uso de ISENTRESS en recién nacidos prematuros.
[†] Las recomendaciones de dosificación se basan aproximadamente en: 1,5 mg/kg/dosis.
[‡] Las recomendaciones de dosificación se basan aproximadamente en: 3 mg/kg/dosis.

La dosis máxima de suspensión oral es 100 mg dos veces al día.

Cada sobre unidosis contiene 100 mg de raltegravir que han de ser suspendidos en 10 ml de agua, obteniéndose una concentración final de 10 mg por ml (ver sección 6.6).

Se deben mantener las citas programadas para el paciente, ya que la dosis de ISENTRESS se debe ir ajustando según el niño vaya creciendo.

Formulaciones y concentraciones adicionales disponibles

ISENTRESS también está disponible en comprimido de 400 mg para su uso en adultos, adolescentes y niños con un peso de al menos 25 kg y que sean capaces de tragar un comprimido. En pacientes con

un peso de al menos 25 kg pero que sean incapaces de tragar un comprimido, considerar el uso del comprimido masticable. Para obtener más información sobre la posología, consultar las fichas técnicas del comprimido de 400 mg y del comprimido masticable.

ISENTRESS también está disponible para adultos y pacientes pediátricos (con un peso de al menos 40 kg) en comprimido de 600 mg que se administra como 1.200 mg una vez al día (dos comprimidos de 600 mg) para pacientes no tratados previamente o para pacientes virológicamente suprimidos en tratamiento inicial con ISENTRESS 400 mg dos veces al día. Para obtener más información sobre la posología, consultar la ficha técnica del comprimido de 600 mg.

Pacientes de edad avanzada

Existe poca información sobre el uso de raltegravir en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Por consiguiente, ISENTRESS se debe usar con precaución en esta población.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presentan insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, ISENTRESS se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración

Vía oral.

El granulado para suspensión oral de ISENTRESS se puede administrar con o sin comida (ver sección 5.2).

Para los detalles sobre la preparación y administración de la suspensión, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

Se debe advertir a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por el VIH y que no se ha demostrado que evite la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sanguíneo. A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Raltegravir tiene una barrera genética a la resistencia relativamente baja. Por consiguiente, siempre que sea posible, raltegravir se debe administrar con otros dos ARTs activos para reducir al mínimo el potencial de fracaso virológico y el desarrollo de resistencia (ver sección 5.1).

En pacientes no tratados previamente, los datos del estudio clínico sobre el uso de raltegravir están limitados al uso en combinación con dos inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI) (emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato).

Depresión

Se ha notificado depresión, incluyendo ideas y conductas suicidas, especialmente en pacientes con antecedentes preexistentes de depresión o enfermedad mental. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes preexistentes de depresión o enfermedad mental.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, raltegravir se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida la hepatitis crónica, tienen una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral de combinación y se deben controlar de acuerdo con la práctica convencional. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o la suspensión del tratamiento.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con tratamiento antirretroviral de combinación presentan un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

Osteonecrosis

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluido el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunosupresión grave, el aumento del índice de masa corporal), se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección por el VIH avanzada y/o exposición a largo plazo al tratamiento antirretroviral de combinación. Se debe advertir a los pacientes que acudan al médico si desarrollan molestias y dolor articular, rigidez articular o dificultad de movimiento.

Síndrome de reconstitución inmune

En los pacientes infectados por el VIH con inmunodeficiencia grave en el momento de la instauración del tratamiento antirretroviral de combinación (TARC) se puede producir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales, la cual puede causar trastornos clínicos graves o agravar los síntomas. Habitualmente, dichas reacciones se observan en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focales y neumonía causada por *Pneumocystis jiroveci* (antes conocido como *Pneumocystis carinii*). Se deben evaluar todos los síntomas inflamatorios y se debe instaurar un tratamiento cuando sea necesario.

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Antiácidos

La administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen aluminio y magnesio dio lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. No se recomienda la administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio (ver sección 4.5).

Rifampicina

Raltegravir se debe usar con precaución cuando se administre simultáneamente con inductores potentes de la uridin difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ej., rifampicina). La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir; se desconoce el impacto sobre la eficacia de raltegravir. Sin embargo, si la administración simultánea con rifampicina es inevitable, se

puede considerar duplicar la dosis de raltegravir en adultos. No existen datos acerca de cómo administrar simultáneamente raltegravir con rifampicina en pacientes menores de 18 años (ver sección 4.5).

Miopatía y rabdomiólisis

Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis. Utilizar con precaución en pacientes que hayan tenido en el pasado miopatía o rabdomiólisis o que tengan cualquier factor desencadenante, incluyendo otros medicamentos asociados a estas enfermedades (ver sección 4.8).

Reacciones cutáneas graves y de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones cutáneas graves, potencialmente mortales y mortales en pacientes tratados con raltegravir, en la mayoría de los casos simultáneamente con otros medicamentos asociados con estas reacciones. Estas incluyen casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por erupción, síntomas generales y, a veces, disfunción de órganos, incluyendo fallo hepático. Interrumpa inmediatamente raltegravir y otros agentes sospechosos si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas graves o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, aunque no se limita a, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico, incluyendo transaminasas hepáticas, se debe controlar y se debe iniciar un tratamiento apropiado. El retraso en la interrupción del tratamiento con raltegravir u otros agentes sospechosos, después de la aparición de erupción grave, puede desencadenar una reacción potencialmente mortal.

Erupción

La aparición de erupción se produjo con más frecuencia en pacientes tratados previamente con regímenes que contenían raltegravir y darunavir en comparación con los pacientes que recibían raltegravir sin darunavir o darunavir sin raltegravir (ver sección 4.8).

Fructosa/sacarosa

El granulado para suspensión oral de ISENTRESS contiene fructosa, sorbitol y sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de la sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios *in vitro* indicaron que raltegravir no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 (CYP), no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A, no inhibe las UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs) 1A1 y 2B7, no induce la CYP3A4 y no inhibe el transporte mediado por la glucoproteína P. Según estos datos, no cabe esperar que raltegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o de la glucoproteína P.

Según los resultados de estudios *in vitro* e *in vivo*, raltegravir se elimina principalmente metabolizándose por glucuronidación por la vía mediada por la UGT1A1.

Se observó una considerable variabilidad interindividual e intraindividual en la farmacocinética de raltegravir.

Efecto de raltegravir sobre la farmacocinética de otros medicamentos

En estudios de interacciones, raltegravir no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de etravirina, maraviroc, tenofovir disoproxil fumarato, anticonceptivos hormonales, metadona, midazolam o boceprevir.

En algunos estudios, la administración simultánea de raltegravir con darunavir produjo un descenso moderado de las concentraciones plasmáticas de darunavir; se desconoce el mecanismo de este efecto. Sin embargo, el efecto de raltegravir sobre las concentraciones plasmáticas de darunavir no parece ser clínicamente significativo.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de raltegravir

Dado que raltegravir se metaboliza principalmente a través de la UGT1A1, se debe tener precaución cuando raltegravir se administra simultáneamente con inductores potentes de la UGT1A1 (p. ej. rifampicina). Rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir; se desconoce el impacto sobre la eficacia de raltegravir. Sin embargo, si la administración simultánea con rifampicina es inevitable, se puede considerar duplicar la dosis de raltegravir en adultos. No existen datos acerca de cómo administrar simultáneamente raltegravir con rifampicina en pacientes menores de 18 años (ver sección 4.4). Se desconoce el efecto que tienen otros inductores potentes de las enzimas que metabolizan medicamentos, como fenitoína y fenobarbital, sobre la UGT1A1. Inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, etravirina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de San Juan, pioglitazona) se pueden utilizar con la dosis recomendada de raltegravir.

La administración simultánea de raltegravir con medicamentos que se sabe que son inhibidores potentes de la UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Inhibidores menos potentes de la UGT1A1 (por ejemplo, indinavir, saquinavir) también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de raltegravir, aunque en menor medida comparado con atazanavir. Asimismo, tenofovir disoproxil fumarato puede incrementar las concentraciones plasmáticas de raltegravir, sin embargo, se desconoce el mecanismo de este efecto (ver Tabla 3). En los ensayos clínicos, un gran número de pacientes utilizaron atazanavir y/o tenofovir disoproxil fumarato en un tratamiento de base optimizado (TBO) produciendo aumentos de las concentraciones plasmáticas de raltegravir. El perfil de seguridad observado en pacientes que utilizaron atazanavir y/o tenofovir disoproxil fumarato fue similar al perfil de seguridad de los pacientes que no utilizaron estos medicamentos, por lo que no es necesario ajustar la dosis.

La administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen cationes metálicos divalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, dando lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. La toma de un antiácido que contiene aluminio y magnesio, dentro de las 6 horas posteriores de haber tomado raltegravir, redujo significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. Por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio. La administración simultánea de raltegravir con un antiácido que contiene carbonato de calcio disminuyó los niveles plasmáticos de raltegravir; sin embargo, esta interacción no se considera clínicamente significativa. Por lo tanto, no se requiere ningún ajuste de dosis cuando se administra raltegravir simultáneamente con antiácidos que contienen carbonato de calcio.

La administración simultánea de raltegravir con otros medicamentos que aumentan el pH gástrico (p. ej., omeprazol y famotidina) puede aumentar la tasa de absorción de raltegravir y resultar en un aumento de los niveles plasmáticos de raltegravir (ver Tabla 3). Los perfiles de seguridad del subgrupo de pacientes que en los ensayos clínicos de fase III estaban tomando inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H₂, fueron comparables con aquellos que no estaban tomando estos antiácidos. Por lo tanto, no se requiere ningún ajuste de dosis con el uso de inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H₂.

Todos los estudios de interacción fueron realizados en adultos.

Tabla 3
Datos de interacción farmacocinética

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
ANTIRRETROVIRALES		
<i>Inhibidores de la proteasa (IP)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑41 % AUC de raltegravir ↑77 % C _{12 hr} de raltegravir ↑24 % C _{máx} de raltegravir (inhibición de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓24 % AUC de raltegravir ↓55 % C _{12 hr} de raltegravir ↓18 % C _{máx} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg dosis única)	↓36 % AUC de raltegravir ↓21 % C _{12 hr} de raltegravir ↓36 % C _{máx} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
etravirina (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓10 % AUC de raltegravir ↓34 % C _{12 hr} de raltegravir ↓11 % C _{máx} de raltegravir (inducción de UGT1A1) ↑10 % AUC de etravirina ↑17 % C _{12 hr} de etravirina ↑4 % C _{máx} de etravirina	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de etravirina.
<i>Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI)</i>		
tenofovir disoproxilo fumarato (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑49 % AUC de raltegravir ↑3 % C _{12 hr} de raltegravir ↑64 % C _{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido) ↓10 % AUC de tenofovir ↓13 % C _{24 hr} de tenofovir ↓23 % C _{máx} de tenofovir	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de tenofovir disoproxilo fumarato.
<i>Inhibidores del CCR5</i>		
maraviroc (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓37 % AUC de raltegravir ↓28 % C _{12 hr} de raltegravir ↓33 % C _{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido) ↓14 % AUC de maraviroc ↓10 % C _{12 hr} de maraviroc ↓21 % C _{máx} de maraviroc	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de maraviroc.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
ANTIVIRALES PARA EL VHC		
<i>Inhibidores de la proteasa NS3/4A (IP)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg dosis única)	↑ 4 % AUC de raltegravir ↓ 25 % C _{12 hr} de raltegravir ↑ 11 % C _{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de boceprevir.
ANTIMICROBIANOS		
<i>Antimicobacterianos</i>		
rifampicina (raltegravir 400 mg dosis única)	↓40 % AUC de raltegravir ↓61 % C _{12 hr} de raltegravir ↓38 % C _{máx} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Si la administración simultánea con rifampicina es inevitable, se puede considerar duplicar la dosis de raltegravir (ver sección 4.4).
SEDANTES		
midazolam (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓8 % AUC de midazolam ↑3 % C _{máx} de midazolam	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de midazolam. Estos resultados indican que raltegravir no es un inductor ni un inhibidor de la CYP3A4, por lo que no se prevé que raltegravir afecte a la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de la CYP3A4.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
ANTIÁCIDOS QUE CONTIENEN UN CATION METÁLICO		
antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓49 % AUC de raltegravir ↓63 % C _{12 hr} de raltegravir ↓44 % C _{máx} de raltegravir <u>2 horas antes de la toma de raltegravir</u> ↓51 % AUC de raltegravir ↓56 % C _{12 hr} de raltegravir ↓51 % C _{máx} de raltegravir <u>2 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓30 % AUC de raltegravir ↓57 % C _{12 hr} de raltegravir ↓24 % C _{máx} de raltegravir <u>6 horas antes de la toma de raltegravir</u> ↓13 % AUC de raltegravir ↓50 % C _{12 hr} de raltegravir ↓10 % C _{máx} de raltegravir <u>6 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓11 % AUC de raltegravir ↓49 % C _{12 hr} de raltegravir ↓10 % C _{máx} de raltegravir (quelación de cationes metálicos)	Los antiácidos que contienen aluminio y magnesio reducen los niveles plasmáticos de raltegravir. No se recomienda la administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio.
Antiácido que contiene carbonato de calcio (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓55 % AUC de raltegravir ↓32 % C _{12 hr} de raltegravir ↓52 % C _{máx} de raltegravir (quelación de cationes metálicos)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
ANTAGONISTAS H2 E INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
omeprazol (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑37 % AUC de raltegravir ↑24 % C _{12 hr} de raltegravir ↑51 % C _{máx} de raltegravir (aumento de la solubilidad)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
famotidina (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑44 % AUC de raltegravir ↑6 % C _{12 hr} de raltegravir ↑60 % C _{máx} de raltegravir (aumento de la solubilidad)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Etinilestradiol Norelgestromina (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓2 % AUC de etinilestradiol ↑6 % C _{máx} de etinilestradiol ↑14 % AUC de norelgestromina ↑29 % C _{máx} de norelgestromina	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de los anticonceptivos hormonales (a base de estrógenos y/o de progesterona).
ANALGÉSICOS OPIOIDES		
metadona (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↔ AUC de metadona ↔ C _{máx} de metadona	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de metadona.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso del granulado para suspensión oral de raltegravir en mujeres embarazadas. Existen algunos datos en mujeres embarazadas (entre 300-1.000 embarazos procedentes de la exposición durante el primer trimestre) que indican que los comprimidos recubiertos con película de raltegravir 400 mg dos veces al día no producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Sólo se debe utilizar el granulado para suspensión oral de raltegravir durante el embarazo si el beneficio que se espera obtener justifica el posible riesgo para el feto. Ver la sección 4.2 para consultar las recomendaciones posológicas.

Registro de embarazos de las pacientes tratadas con antirretrovirales

Para vigilar los resultados de la madre y el feto en pacientes a las que se les ha administrado inadvertidamente raltegravir durante el embarazo, se ha creado un Registro de embarazos de las pacientes tratadas con antirretrovirales. Se recomienda que los médicos incluyan a las pacientes en este registro.

Como regla general, cuando se decida utilizar antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y consecuentemente reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta los datos en animales así como la experiencia clínica en mujeres embarazadas con el fin de caracterizar la seguridad para el feto.

Lactancia

Se desconoce si raltegravir/metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que raltegravir/metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Raltegravir no debe utilizarse durante la lactancia. Como regla general, se recomienda que las madres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas machos y hembras con dosis de hasta 600 mg/kg/día que supusieron una exposición 3 veces superior a la exposición observada para la dosis recomendada en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se han notificado mareos en algunos pacientes durante el tratamiento con regímenes que contienen raltegravir. Los mareos podrían afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas en algunos pacientes (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos aleatorizados, se administró raltegravir 400 mg dos veces al día en combinación con pautas posológicas fijas o con un tratamiento de base optimizado a pacientes adultos no tratados previamente (N=547) y a pacientes adultos tratados previamente (N=462) durante 96 semanas. Otros 531 adultos no tratados previamente recibieron raltegravir 1.200 mg una vez al día con emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato durante 96 semanas. Ver sección 5.1.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron cefalea, náuseas y dolor abdominal. Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia fueron el síndrome de reconstitución inmune y erupción. En ensayos clínicos, las tasas de interrupción del tratamiento con raltegravir debido a reacciones adversas fueron del 5% o inferiores.

La rabdomiólisis fue una reacción adversa grave notificada con poca frecuencia en el uso poscomercialización de raltegravir 400 mg dos veces al día.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas por los investigadores causalmente relacionadas con raltegravir (solo o en combinación con otro ART), así como las reacciones adversas determinadas en la experiencia poscomercialización, se muestran a continuación, mediante Sistema de Clasificación de Órganos. La frecuencia de las reacciones adversas se define como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas Raltegravir (solo o en combinación con otro ART)
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	herpes genital, foliculitis, gastroenteritis, herpes simple, infección por herpesvirus, herpes zoster, gripe, absceso en ganglio linfático, molusco contagioso, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Poco frecuentes	papiloma de piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	anemia, anemia por deficiencia de hierro, dolor en ganglios linfáticos, linfadenopatía, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	síndrome de reconstitución inmune, hipersensibilidad medicamentosa, hipersensibilidad

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas Raltegravir (solo o en combinación con otro ART)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	disminución del apetito
	Poco frecuentes	caquexia, diabetes mellitus, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hiperfagia, aumento del apetito, polidipsia, trastorno de grasa corporal
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	sueños extraños, insomnio, pesadilla, comportamiento anormal, depresión
	Poco frecuentes	trastorno mental, tentativa de suicidio, ansiedad, estado confusional, humor deprimido, depresión mayor, insomnio medio, alteración del humor, ataque de pánico, alteraciones del sueño, pensamiento suicida, comportamiento suicida (particularmente en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica preexistente)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	mareos, cefalea, hiperactividad psicomotora
	Poco frecuentes	amnesia, síndrome del túnel carpiano, trastorno cognitivo, alteración de la atención, mareo postural, disgeusia, hipersomnio, hipoestesia, letargia, alteración de la memoria, migraña, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblores, sueño deficiente
Trastornos oculares	Poco frecuentes	deficiencia visual
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	vértigo
	Poco frecuentes	tinnitus
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	palpitaciones, bradicardia sinusal, extrasístoles ventriculares
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	sofocos, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	disfonía, epistaxis, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dispepsia
	Poco frecuentes	gastritis, malestar abdominal, dolor abdominal superior, abdomen sensible, malestar anorrectal, estreñimiento, sequedad de boca, malestar epigástrico, duodenitis erosiva, eructación, reflujo gastroesofágico, gingivitis, glositis, odinofagia, pancreatitis aguda, úlcera péptica, hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	hepatitis, esteatosis hepática, hepatitis alcohólica, fallo hepático

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas Raltegravir (solo o en combinación con otro ART)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Poco frecuentes	erupción acné, alopecia, dermatitis acneiforme, sequedad de piel, eritema, lipoatrofia facial, hiperhidrosis, lipoatrofia, lipodistrofia adquirida, lipohipertrofia, sudores nocturnos, prurigo, prurito, prurito generalizado, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica, lesión cutánea, urticaria, xeroderma, síndrome de Stevens Johnson, erupción inducida por medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor en el costado, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, osteopenia, dolor en las extremidades, tendinitis, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	insuficiencia renal, nefritis, nefrolitiasis, nocturia, quiste renal, deterioro renal, nefritis tubulointersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	disfunción eréctil, ginecomastia, síntomas menopáusicos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes Poco frecuentes	astenia, cansancio, pirexia malestar en el pecho, escalofríos, edema facial, aumento del tejido graso, sensación de nerviosismo, malestar, bulto submandibular, edema periférico, dolor
Exploraciones complementarias	Frecuentes Poco frecuentes	elevación de la alanina aminotransferasa, linfocitos atípicos, elevación de la aspartato aminotransferasa, elevación de los triglicéridos, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa pancreática en sangre reducción del recuento de neutrófilos absoluto, aumentos de la alcalina fosfatasa, disminución de la albúmina en sangre, elevación de la amilasa en sangre, elevación de la bilirrubina en sangre, elevación del colesterol en sangre, elevación de la creatinina en sangre, elevación de la glucosa en sangre, elevación del nitrógeno ureico en sangre, elevación de la creatinina fosfoquinasa, elevación en ayunas de la glucosa en sangre, presencia de glucosa en orina, elevación de las lipoproteínas de alta densidad, elevación del ratio internacional normalizado, elevación de las lipoproteínas de baja densidad, reducción del recuento de plaquetas, eritrocitos en orina positivo, aumento de la circunferencia de la cintura, aumento de peso, disminución del recuento leucocitario
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	sobredosificación accidental

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de cáncer en los pacientes tratados previamente y en pacientes no tratados previamente que recibieron raltegravir junto con otros agentes antirretrovirales. Los tipos y tasas de cáncer fueron los esperados en una población con inmunodeficiencia intensa. El riesgo de desarrollar cáncer en estos estudios fue similar en los grupos que recibieron raltegravir y en los grupos que recibieron los agentes de comparación.

Se observaron valores analíticos anormales en la creatinina quinasa de grado 2-4 en pacientes tratados con raltegravir. Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis. Utilizar con precaución en pacientes que hayan tenido en el pasado miopatía o rabdomiólisis o que tengan cualquier factor desencadenante, incluyendo otros medicamentos asociados a estas enfermedades (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo normalmente reconocidos, con infección por el VIH avanzada o exposición a largo plazo al tratamiento antirretroviral de combinación (TARC). Se desconoce la frecuencia (ver sección 4.4).

Al inicio del tratamiento antirretroviral de combinación (TARC) se puede originar una reacción inflamatoria como consecuencia de infecciones oportunistas asintomáticas o residuales en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Al menos hubo un caso grave para cada una de las siguientes reacciones adversas clínicas: herpes genital, anemia, síndrome de reconstitución inmune, depresión, trastorno mental, tentativa de suicidio, gastritis, hepatitis, insuficiencia renal, sobredosificación accidental.

En los ensayos clínicos con pacientes tratados previamente, independientemente de la causalidad, se observó erupción con más frecuencia en regímenes que contenían raltegravir y darunavir en comparación con aquellos que contenían raltegravir sin darunavir o darunavir sin raltegravir. La erupción considerada por el investigador como relacionada con el medicamento se produjo en tasas similares. Las tasas de exposición ajustada de erupción (todas las causas) fueron 10,9; 4,2 y 3,8 por 100 pacientes-año (PYR) respectivamente; y para la erupción relacionada con el medicamento fueron 2,4; 1,1 y 2,3 por 100 PYR respectivamente. Las erupciones observadas en los ensayos clínicos fueron de gravedad leve a moderada y no hubo que interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

Pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C

En ensayos clínicos, hubo 79 pacientes co-infectados con hepatitis B, 84 co-infectados con hepatitis C y 8 pacientes co-infectados con hepatitis B y C que fueron tratados con raltegravir en combinación con otros medicamentos para el VIH-1. En general, el perfil de seguridad de raltegravir en los pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C fue similar al observado en los pacientes sin co-infección con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C, aunque las tasas de valores anormales de AST y ALT eran algo mayores en el subgrupo co-infectado con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C.

A las 96 semanas, en los pacientes tratados previamente, los valores analíticos anormales de grado 2 o superiores, que representan un grado de empeoramiento respecto al basal en la AST, ALT o en la bilirrubina total, se produjeron en el 29 %, 34 % y 13 %, respectivamente, de los pacientes co-infectados tratados con raltegravir, en comparación con el 11 %, 10 % y 9 % del resto de los pacientes tratados con raltegravir. A las 240 semanas, en los pacientes no tratados previamente, los valores analíticos anormales de grado 2 o superiores, que representan un grado de empeoramiento respecto al basal en los valores de AST, ALT o en la bilirrubina total, se produjeron en el 22 %, 44 % y 17 %, respectivamente, de los pacientes co-infectados tratados con raltegravir, en comparación con el 13 %, 13 % y 5 % del resto de los pacientes tratados con raltegravir.

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad

Raltegravir ha sido estudiado en 126 niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad infectados por el VIH-1 y tratados previamente con antirretrovirales, en combinación con otros antirretrovirales en el ensayo IMPAACT P1066 (ver las secciones 5.1 y 5.2). De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de raltegravir.

En estos 96 niños y adolescentes, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento en la semana 48 fueron comparables a las observadas en adultos.

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de hiperactividad psicomotora de grado 3, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una erupción alérgica grave de grado 2 relacionada con el medicamento.

Un paciente experimentó alteraciones de laboratorio relacionadas con el medicamento, alteraciones de los niveles de la AST de grado 4 y de la ALT de grado 3, las cuales se consideraron graves.

Lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad

Raltegravir ha sido estudiado también en 26 lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad infectados por el VIH-1, en combinación con otros agentes antirretrovirales en el ensayo IMPAACT P1066 (ver las secciones 5.1 y 5.2).

En estos 26 lactantes, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la semana 48 fueron comparables a las observadas en adultos.

Un paciente experimentó una erupción alérgica grave de grado 3 relacionada con el medicamento que condujo a la suspensión del tratamiento.

Recién nacidos expuestos al VIH-1

En el ensayo IMPAACT P1110 (ver sección 5.2), los lactantes elegibles tenían al menos 37 semanas de gestación y pesaban un mínimo de 2 kg. Dieciséis (16) recién nacidos recibieron 2 dosis de ISENTRESS en las primeras 2 semanas de vida y 26 recién nacidos recibieron la dosis diaria durante 6 semanas; todos tuvieron un seguimiento de 24 semanas. No hubo experiencias clínicas adversas relacionadas con el medicamento y sí hubo tres experiencias adversas relacionadas con el medicamento en las pruebas de laboratorio (una neutropenia transitoria de Grado 4 en un paciente que recibió zidovudina para la prevención de la transmisión de madre a hijo (PTMH) y dos elevaciones de la bilirrubina (una de Grado 1 y otra de Grado 2) que no se consideraron graves y no requirieron tratamiento específico).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**.

4.9 Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento en el caso de sobredosis de raltegravir.

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas convencionales de soporte; por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, llevar a cabo una vigilancia clínica (que incluya la realización de un electrocardiograma) e instaurar un tratamiento de soporte si es necesario. Se debe tener en cuenta que raltegravir se presenta para uso clínico en forma de la sal de potasio. Se desconoce en qué medida se puede dializar raltegravir.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiviral para uso sistémico, otros antivirales, código ATC: J05AX08.

Mecanismo de acción

Raltegravir es un inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa que es activo frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). Raltegravir inhibe la actividad catalítica de la integrasa, una enzima codificada por el VIH y necesaria para la replicación viral. La inhibición de la integrasa evita la inserción covalente o integración del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped. Los genomas del VIH que no se integran no pueden dirigir la producción de nuevas partículas virales infecciosas, por lo que inhibir la integración evita la propagación de la infección viral.

Actividad antiviral *in vitro*

Raltegravir en concentraciones de 31 ± 20 nM inhibió en un 95 % (IC₉₅) la replicación del VIH-1 (relativo a un cultivo infectado por virus no tratado) en cultivos de linfocitos T humanos infectados por la variante H9IIIB del VIH-1 adaptada a la línea celular. Además, raltegravir inhibió la replicación viral en cultivos de monocitos humanos de sangre periférica activados por mitógenos e infectados por diversos aislados clínicos primarios del VIH-1, entre ellos aislados de 5 subtipos no B y aislados resistentes a inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa. En un ensayo de infección monociclo, raltegravir inhibió la infección de 23 aislados del VIH que representaban 5 subtipos no B y 5 formas recombinantes circulantes con valores IC₅₀ que oscilaban desde 5 hasta 12 nM.

Resistencia

La mayoría de los virus aislados de pacientes en los que ha fracasado raltegravir mostraban un elevado nivel de resistencia a raltegravir como consecuencia de la aparición de dos o más mutaciones en la integrasa. La mayoría presentaba una mutación en el aminoácido de la posición 155 (N155 cambio por H), en el aminoácido de la posición 148 (Q148 cambio por H, K o R) o en el aminoácido de la posición 143 (Y143 cambio por H, C o R) y una o más mutaciones adicionales de la integrasa (por ej., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R y S230R). Las mutaciones reducen la susceptibilidad del virus a raltegravir y la adición de otras mutaciones disminuye aún más la susceptibilidad a raltegravir. Los factores que reducían la probabilidad de desarrollar resistencia eran una carga viral baja en el período basal y el uso de otros antirretrovirales activos. Las mutaciones que confieren resistencia a raltegravir generalmente también confieren resistencia a elvitegravir, un inhibidor de la transferencia de las hebras mediada por la integrasa. Las mutaciones en el aminoácido 143 confieren mayor resistencia a raltegravir que a elvitegravir y la mutación E92Q confiere mayor resistencia a elvitegravir que a raltegravir. Los virus que albergan una mutación en el aminoácido 148, junto con una o más mutaciones adicionales de resistencia a raltegravir, pueden tener también resistencia clínicamente significativa a dolutegravir.

Experiencia clínica

La evidencia de la eficacia de raltegravir se basó en el análisis de los datos de 96 semanas de dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2, Protocolos 018 y 019) en pacientes adultos infectados con el VIH-1 tratados previamente con antirretrovirales y en el análisis de los datos de 240 semanas de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo (STARTMRK, Protocolo 021) en pacientes adultos infectados con el VIH-1 no tratados previamente con antirretrovirales.

Eficacia

Pacientes adultos tratados previamente

Los ensayos BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 (ensayos multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo) evaluaron la seguridad y la actividad antirretroviral de raltegravir en dosis de 400 mg dos veces al día frente al placebo en una combinación con TBO, en pacientes infectados por el VIH, de 16 años de edad o mayores, con resistencia documentada a por lo menos 1 fármaco de cada una de las 3 clases de tratamientos antirretrovirales (INTI, INNTI e IP). Antes de la aleatorización, el investigador eligió el TBO para cada paciente basándose en los tratamientos previos que había recibido el paciente y en los resultados de las pruebas de resistencia viral genotípica y fenotípica en el período basal.

Los datos demográficos (sexo, edad y raza) y las características basales de los pacientes de los grupos que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día y placebo eran similares. Los pacientes habían recibido previamente una mediana de 12 antirretrovirales durante una mediana de 10 años. En el TBO se usó una mediana de 4 antirretrovirales.

Análisis de los resultados a las 48 y 96 semanas

Los resultados duraderos (semana 48 y semana 96) agrupados de los pacientes que recibieron la dosis recomendada de raltegravir de 400 mg dos veces al día en los estudios BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4
Resultados de eficacia en las semanas 48 y 96

Estudios BENCHMRK 1 y 2 agrupados	48 Semanas		96 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)
Porcentaje de ARN del VIH < 400 copias/ml (IC del 95 %)				
Todos los pacientes [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Características basales [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 copias/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 células/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Puntuación de sensibilidad (PSG) [§]				
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 y más	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Porcentaje de ARN del VIH < 50 copias/ml (IC del 95%)				
Todos los pacientes [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Características basales [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 copias/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 células/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Puntuación de sensibilidad (PSG) [§]				
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 y más	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

Estudios BENCHMRK 1 y 2 agrupados	48 Semanas		96 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)
Parámetro				
Cambio medio en el recuento de células CD4 (IC del 95 %), células/mm³				
Todos los pacientes [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Características basales [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 copias/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 células/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Puntuación de sensibilidad (PSG) [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 o más	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Los pacientes que no completaron el tratamiento se consideraron fracasos: se consideró que en los pacientes que se retiraron prematuramente el tratamiento habría fracasado después. Se comunican los porcentajes de pacientes con respuesta y los intervalos de confianza (IC) del 95 % correspondiente.

[‡] Para los análisis por factores pronósticos, los fracasos virológicos fueron arrastrados para porcentajes <400 y 50 copias/ml. Para los cambios medios en el recuento de células CD4 se usó el valor basal arrastrado para los fracasos virológicos.

[§] La puntuación de sensibilidad genotípica (PSG) se definió como el número total de ART orales en el tratamiento de base optimizado (TBO) frente a los cuales el aislado viral de un paciente fue sensible desde el punto de vista genotípico según los resultados de las pruebas de resistencia genotípica. El uso de enfuvirtida en TBO en los pacientes no tratados previamente con enfuvirtida se consideró como un fármaco activo en TBO. Asimismo, el uso de darunavir en TBO en los pacientes no tratados previamente con darunavir se consideró como un fármaco activo en TBO.

Raltegravir alcanzó unas respuestas virológicas (utilizando la aproximación No finalización=Fracaso) de unas concentraciones de ARN del VIH de < 50 copias/ml en el 61,7 % de los pacientes en la semana 16, del 62,1 % en la semana 48 y del 57,0 % en la semana 96. Algunos pacientes experimentaron recaída virológica entre la semana 16 y la semana 96. Los factores asociados al fracaso son carga viral alta en el período basal y TBO que no incluyese al menos un agente activo potente.

Cambio a raltegravir

Los estudios SWITCHMRK 1 y 2 (Protocolos 032 y 033) evaluaron a pacientes infectados con el VIH que recibían tratamiento supresor (ARN del VIH < 50 copias/ml en la selección; régimen estable > 3 meses) con lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 comprimidos dos veces al día más al menos 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa y que se aleatorizaron 1:1 para continuar con lopinavir (+) ritonavir 2 comprimidos dos veces al día (n=174 y n=178, respectivamente) o para sustituir lopinavir (+) ritonavir con raltegravir 400 mg dos veces al día (n=174 y n=176, respectivamente). No se excluyeron los pacientes con antecedentes de fracaso virológico y no se limitó el número de tratamientos antirretrovirales previos.

Estos estudios se cancelaron después del análisis de eficacia principal en la semana 24 puesto que no lograron demostrar la no inferioridad de raltegravir frente a lopinavir (+) ritonavir. En ambos estudios, en la semana 24, la supresión del ARN del VIH hasta menos de 50 copias/ml se mantuvo en el 84,4 % del grupo de raltegravir frente al 90,6 % del grupo de lopinavir (+) ritonavir, (no finalización=fracaso). Ver la sección 4.4 referente a la necesidad de administrar raltegravir con otros dos agentes activos.

Pacientes adultos no tratados previamente

STARTMRK (ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento activo) evaluó la seguridad y actividad antirretroviral de raltegravir 400 mg dos veces al día frente a efavirenz 600 mg al acostarse, en una combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxilo fumarato, en

pacientes infectados con el VIH no tratados previamente con ARN del VIH > 5.000 copias/ml. La aleatorización se estratificó en la selección según las concentraciones de ARN del VIH (≤ 50.000 copias/ml y > 50.000 copias/ml) y el estatus de hepatitis B o C (positivo o negativo).

Los datos demográficos del paciente (sexo, edad y raza) y las características basales eran comparables entre el grupo que recibía raltegravir 400 mg dos veces al día y el grupo que recibía efavirenz 600 mg al acostarse.

Resultados del análisis de 48 y 240 semanas

En cuanto a la variable principal de eficacia, la proporción de pacientes que alcanzan ARN del VIH < 50 copias/ml en la semana 48 fue 241/280 (86,1 %) en el grupo que recibía raltegravir y 230/281 (81,9 %) en el grupo que recibía efavirenz. La diferencia en el tratamiento (raltegravir - efavirenz) fue 4,2 % con el correspondiente IC del 95 % de (-1,9; 10,3) que establece que raltegravir no es inferior a efavirenz (valor p para la no inferioridad < 0,001). A la semana 240, la diferencia de tratamiento (raltegravir - efavirenz) fue 9,5 % con el correspondiente IC del 95 % de (1,7; 17,3). Los resultados de las semanas 48 y 240 para los pacientes que recibían la dosis recomendada de raltegravir 400 mg dos veces al día de STARTMRK se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5
Resultado de eficacia en las semanas 48 y 240

Estudio STARTMRK	48 Semanas		240 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)
Porcentaje del ARN del VIH < 50 copias/ml (IC del 95 %)				
Todos los pacientes [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Característica basal [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 copias/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Recuento CD4 ≤ 50 células/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 células/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Subtipo viral Clado B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Clado no B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)

Estudio STARTMRK	48 Semanas		240 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)
Media del cambio en linfocitos CD4 (IC del 95 %), células/mm³				
Todos los pacientes [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Característica basal [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 copias/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Recuento CD4 ≤ 50 células/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 células/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Subtipo viral Clado B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Clado no B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Los pacientes que no completaron el tratamiento se consideraron fracasos: se consideró que en los pacientes que se retiraron prematuramente el tratamiento habrían fracasado después. Se comunican los porcentajes de pacientes con respuesta y los intervalos de confianza (IC) del 95 % correspondiente.

[‡] Para los análisis por factores pronósticos, los fracasos virológicos fueron arrastrados para porcentajes <50 y 400 copias/ml. Para los cambios medios en el recuento de células CD4 se usó el valor basal arrastrado para los fracasos virológicos.

Notas: Los análisis están basados en todos los datos disponibles.

Raltegravir y efavirenz se administraron con emtricitabina (+) tenofovir disoproxilo fumarato.

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad

En el ensayo clínico multicéntrico abierto de Fase I/II IMPAACT P1066, se evaluó el perfil farmacocinético, la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de raltegravir en niños infectados por el VIH. En este ensayo participaron 126 niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad tratados previamente. Los pacientes fueron estratificados por edad, incluyendo primero a los adolescentes y luego sucesivamente a los niños más pequeños. Los pacientes recibieron la formulación en comprimido de 400 mg (de 6 a 18 años de edad) o la formulación en comprimido masticable (de 2 a menos de 12 años de edad). Raltegravir fue administrado junto con TBO.

La fase de búsqueda de la dosis inicial incluyó una evaluación farmacocinética intensiva. La selección de la dosis se basó en alcanzar exposiciones de raltegravir en plasma y concentraciones mínimas similares a las observadas en adultos, y una seguridad a corto plazo aceptable. Después de la selección de la dosis, otros pacientes fueron incluidos para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia a largo plazo. De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de raltegravir (ver sección 4.2).

Tabla 6
Características Basales y Resultados de Eficacia a las semanas 24 y 48 procedentes del ensayo IMPAACT P1066 (de 2 a 18 años de edad)

Parámetro	Población en la dosis final	
	N=96	
Demográficos		
Edad (años), mediana [intervalo]	13 [2 – 18]	
Género masculino	49%	
Raza		
Caucásica	34%	
Negra	59%	
Características basales		
ARN plasmático del VIH-1 (log ₁₀ copias/ml), media [intervalo]	4,3 [2,7 - 6]	
Recuento de células CD4 (células/mm ³), mediana [intervalo]	481 [0 – 2.361]	
Porcentaje de CD4, mediana [intervalo]	23,3% [0 – 44]	
ARN del VIH-1 >100.000 copias/ml	8%	
CDC para VIH categoría B o C	59%	
Uso previo de un ART por clase		
INNTI	78%	
IP	83%	
	Semana 24	Semana 48
Respuesta		
Descenso ≥1 log ₁₀ ARN del VIH respecto a la basal o <400 copias/ml	72%	79%
ARN del VIH <50 copias/ml	54%	57%
Media del incremento del recuento de células CD4 respecto a la basal (%)	119 células/mm ³ (3,8%)	156 células/mm ³ (4,6%)

Lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad

En el ensayo IMPAACT P1066 se reclutaron también lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad infectados por el VIH que habían recibido tratamiento antirretroviral previo, ya fuera como profilaxis para la prevención de la transmisión de madre a hijo (PTMH) y/o como tratamiento antirretroviral de combinación para la infección por el VIH. Raltegravir se administró como formulación en granulado para suspensión oral independientemente de la comida, en combinación con TBO que incluía lopinavir más ritonavir en dos tercios de los pacientes.

Tabla 7
Características basales y resultados de eficacia a las semanas 24 y 48 procedentes del ensayo IMPAACT P1066 (de 4 semanas a menos de 2 años de edad)

Parámetro	N=26
Demográficos	
Edad (semanas), mediana [intervalo]	28 [4 -100]
Género masculino	65%
Raza	
Caucásica	8%
Negra	85%
Características basales	
ARN plasmático del VIH-1 (log ₁₀ copias/ml), media [intervalo]	5,7 [3,1 - 7]
Recuento de células CD4 (células/mm ³), mediana [intervalo]	1.400 [131 -3.648]
Porcentaje de CD4, mediana [intervalo]	18,6% [3,3 – 39,3]
ARN del VIH-1 >100.000 copias/ml	69%
CDC para VIH categoría B o C	23%

Parámetro	N=26	
Uso previo de un ART por clase		
INNTI		73%
INTI		46%
IP		19%
Respuesta	Semana 24	Semana 48
Descenso $\geq 1 \log_{10}$ ARN del VIH respecto a la basal o <400 copias/ml	91%	85%
ARN del VIH <50 copias/ml	43%	53%
Media del incremento del recuento de células CD4 respecto a la basal (%)	500 células/mm ³ (7,5%)	492 células/mm ³ (7,8%)
Fracaso virológico	Semana 24	Semana 48
Ausencia de respuesta	0	0
Rebote	0	4
Número con genotipo disponible*	0	2

*Un paciente tenía una mutación en la posición 155.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Como se ha demostrado en voluntarios sanos a los que se les han administrado dosis orales únicas de raltegravir en ayunas, raltegravir se absorbe rápidamente, con un T_{\max} de aproximadamente 3 horas después de su administración. El AUC y la C_{\max} de raltegravir aumentan de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 1.600 mg. La $C_{12 \text{ hr}}$ de raltegravir aumenta de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 800 mg y aumenta de forma ligeramente menos proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 1.600 mg. No se ha establecido la proporcionalidad de la dosis en pacientes.

Con la posología de dos veces al día, el estado de equilibrio farmacocinético se alcanza rápidamente, aproximadamente en los 2 días siguientes a la administración. La acumulación según el AUC y la C_{\max} es escasa o nula y hay una ligera acumulación según la $C_{12 \text{ hr}}$. La biodisponibilidad absoluta de raltegravir no se ha determinado.

Raltegravir se puede administrar con o sin alimentos. En los estudios fundamentales de eficacia y de seguridad realizados en pacientes infectados con el VIH, raltegravir se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Cuando se administraron múltiples dosis de raltegravir tras una comida moderada en grasas, el AUC de raltegravir no se vio afectado en un grado clínicamente significativo, observándose un aumento del 13 % respecto a la administración en ayunas. La $C_{12 \text{ hr}}$ de raltegravir fue 66 % superior y la C_{\max} fue 5 % superior tras una comida moderada en grasas en comparación con la administración en ayunas. La administración de raltegravir tras una comida rica en grasas aumentó el AUC y la C_{\max} aproximadamente 2 veces y aumentó la $C_{12 \text{ hr}}$ en 4,1 veces. La administración de raltegravir tras una comida baja en grasas redujo el AUC y la C_{\max} en un 46 % y un 52 %, respectivamente; la $C_{12 \text{ hr}}$ permaneció básicamente invariable. La ingesta de alimentos parece aumentar la variabilidad farmacocinética respecto al ayuno.

En conjunto, se observó una considerable variabilidad en la farmacocinética de raltegravir. Para la $C_{12 \text{ hr}}$ observada en BENCHMRK 1 y 2, el coeficiente de variación (CV) para la variabilidad interindividual fue = 212 % y el CV para la variabilidad intraindividual fue = 122 %. Las fuentes de variabilidad pueden ser, entre otras, diferencias en la administración simultánea con alimentos y los medicamentos administrados simultáneamente.

Distribución

Aproximadamente el 83 % de raltegravir se une a las proteínas plasmáticas humanas en el intervalo de concentraciones de 2 a 10 micromolar (μM).

Raltegravir atravesó fácilmente la placenta en ratas, pero no penetró en el cerebro en una magnitud apreciable.

En dos estudios en pacientes infectados por el VIH-1 que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día, raltegravir fue detectado fácilmente en el líquido cefalorraquídeo. En el primer estudio (n=18) la mediana de las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo fue del 5,8% (intervalo de 1 a 53,5%) de la correspondiente concentración en plasma. En el segundo estudio (n=16), la mediana de las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo fue del 3% (intervalo de 1 a 61%) de la correspondiente concentración en plasma. Estas proporciones de medianas son aproximadamente de 3 a 6 veces inferiores que la fracción libre de raltegravir en plasma.

Biotransformación y excreción

La semivida terminal aparente de raltegravir es aproximadamente de 9 horas, con una fase alfa de la semivida más corta (aproximadamente 1 hora), que supone la mayor parte del AUC. Tras la administración de una dosis oral de raltegravir marcado radiactivamente, aproximadamente el 51 % de la dosis se excretó por las heces y el 32 % por la orina. En las heces sólo estaba presente raltegravir, gran parte del cual es probable que procediera de la hidrólisis de raltegravir-glucuronido secretado en la bilis, como se observó en especies de animales en los estudios preclínicos. En la orina se detectaron dos compuestos, raltegravir y raltegravir-glucuronido, los cuales representaron aproximadamente el 9 % y el 23 % de la dosis, respectivamente. El principal compuesto en la circulación sanguínea fue raltegravir y representó aproximadamente el 70 % de la radiactividad total; el resto de radiactividad en el plasma estaba en forma de raltegravir-glucuronido. Estudios en los que se utilizaron inhibidores químicos selectivos de isoformas y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) expresados en el ADNc han demostrado que la UGT1A1 es la principal enzima responsable de la formación de raltegravir-glucuronido. Por lo tanto, los datos indican que el principal mecanismo de aclaramiento de raltegravir en los seres humanos es la glucuronidación mediada por la UGT1A1.

Polimorfismo de la UGT1A1

En una comparación de 30 pacientes con genotipo *28/*28 con 27 pacientes con genotipo natural, la media geométrica proporcional (IC 90 %) del AUC fue 1,41 (0,96, 2,09) y la media geométrica proporcional de la $C_{12\text{hr}}$ fue 1,91 (1,43, 2,55). En pacientes que presentan actividad reducida de la UGT1A1, no se considera necesario ajustar la dosis debido al polimorfismo genético.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Según un estudio de comparación de formulación en voluntarios adultos sanos, el comprimido masticable y el granulado para suspensión oral tienen una mayor biodisponibilidad oral en comparación con el comprimido de 400 mg. En este estudio, la administración del comprimido masticable con una comida rica en grasa condujo a un promedio de un 6 % de reducción en el AUC, de un 62 % de disminución en la $C_{\text{máx}}$ y de un 188 % de aumento en la $C_{12\text{hr}}$ en comparación con la administración en ayunas. La administración del comprimido masticable con una comida rica en grasa no afecta a la farmacocinética de raltegravir de forma clínicamente relevante, por lo que el comprimido masticable se puede administrar sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. No se ha estudiado el efecto de los alimentos en la formulación en granulado para suspensión oral.

La tabla 8 muestra los parámetros farmacocinéticos observados con el comprimido de 400 mg, con el comprimido masticable y con el granulado para suspensión oral, por peso corporal.

Tabla 8

Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir en el ensayo IMPAACT P1066 siguiendo las recomendaciones de Dosis de la Sección 4.2

Peso corporal	Formulación	Dosis	N*	Media geométrica (%CV [†]) AUC _{0-12hr} (µM•h)	Media geométrica (%CV [†]) C _{12hr} (nM)
≥25 kg	Comprimido recubierto con película	400 mg dos veces al día	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥25 kg	Comprimido masticable	Posología en función del peso, ver las tablas de posología para el comprimido masticable	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
De 11 a menos de 25 kg	Comprimido masticable	Posología en función del peso, ver las tablas de posología para el comprimido masticable	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
De 3 a menos de 20 kg	Suspensión oral	Posología en función del peso, ver la tabla 1 de posología	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

*Número de pacientes para los que hay resultados de farmacocinética intensiva con la dosis final recomendada.
[†]Coefficiente de variación geométrico.

Recién nacidos expuestos al VIH-1

El IMPAACT P1110 es un ensayo de Fase I para evaluar la seguridad y la farmacocinética del granulado para suspensión (GPS) de raltegravir con el tratamiento PTMH estándar en recién nacidos a término expuestos al VIH-1. La cohorte 1 (N=16; 10 expuestos y 6 no expuestos a raltegravir en el útero) recibieron 2 dosis únicas del GPS de raltegravir (una dentro de las 48 horas y la otra de 7 a 10 días posteriores al nacimiento); la cohorte 2 (N=26; todos no expuestos a raltegravir en el útero) recibieron GPS de raltegravir durante 6 semanas: 1,5 mg/kg una vez al día comenzando dentro de las 48 horas posteriores al nacimiento hasta la semana 1; 3 mg/kg dos veces al día entre las semanas 2 a 4; y 6 mg/kg dos veces al día entre las semanas 5 y 6.

La Tabla 9 muestra los parámetros farmacocinéticos para los recién nacidos de la cohorte 2 en el nacimiento y a las dos semanas de edad. La eliminación de raltegravir *in vivo* en humanos se realiza de manera principal a través de la vía de la glucuronidación mediada por la UGT1A1. La actividad catalítica de la UGT1A1 es insignificante al nacer y se desarrolla después del nacimiento. La dosis recomendada para los recién nacidos de menos de 4 semanas de edad se calcula teniendo en cuenta el rápido incremento de la actividad de la UGT1A1 y el aclaramiento del medicamento desde el nacimiento hasta las 4 semanas de edad.

Tabla 9: Parámetros farmacocinéticos de raltegravir en el ensayo IMPAACT P1110 siguiendo una dosificación del granulado para suspensión en relación a la edad y el peso

Edad (horas/días) en el momento de la obtención del parámetro farmacocinético	Dosis (Ver Tabla 2)	N*	Media geométrica (% CV [†]) AUC (mg•h/l)	Media geométrica (% CV [†]) C _{min} (ng/ml)
Nacimiento - 48 horas	1,5 mg/kg una vez al día	25	38,2 (38,4 %) [‡]	947,9 (64,2 %) [‡]
15 a 18 días	3,0 mg/kg dos veces al día	23	14,3 (43,3 %) [§]	558 (83,7 %) [§]

* Número de pacientes con resultados farmacocinéticos intensivos al final de la dosis recomendada.
[†] Coeficiente de variación geométrico.
[‡] AUC_{0-24h} (N = 24); C_{24h}
[§] AUC_{0-12h}; C_{12h}

Pacientes de edad avanzada

No se observó un efecto clínicamente significativo de la edad sobre la farmacocinética de raltegravir en voluntarios sanos y en pacientes con infección por el VIH-1 en el intervalo de edad estudiado (19 a 84 años, donde un número pequeño de individuos eran mayores de 65 años).

Sexo, raza e IMC

No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes en función del sexo, de la raza o del índice de masa corporal (IMC) en adultos.

Insuficiencia renal

La excreción por vía renal del medicamento intacto es una vía poco importante de eliminación. En adultos, no se detectaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre los pacientes que presentaban insuficiencia renal grave y los pacientes sanos (ver sección 4.2). Debido a que se desconoce la magnitud con la que se puede dializar raltegravir, el fármaco no se debe administrar antes de una sesión de diálisis.

Insuficiencia hepática

Raltegravir se elimina principalmente por glucuronidación en el hígado. En adultos, no se detectaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre los pacientes que presentaban insuficiencia hepática moderada y los pacientes sanos. El efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de raltegravir no se ha estudiado (ver las secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de toxicología no clínica, incluyendo estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad relacionada con el desarrollo y toxicidad en animales juveniles, con raltegravir en ratones, ratas, perros y conejos. Los efectos a niveles de exposición consideradas superiores a los niveles de exposición clínica no indican riesgos especiales para los humanos.

Mutagenicidad

No se observaron signos de mutagenicidad ni de genotoxicidad en las pruebas *in vitro* de mutagénesis microbiana (Ames), en los ensayos *in vitro* de elución alcalina de rotura del ADN ni en los estudios *in vitro* e *in vivo* de aberraciones cromosómicas.

Carcinogenicidad

Un estudio de carcinogenicidad de raltegravir en ratones no mostró ningún potencial carcinogénico. En los niveles más altos de dosis, 400 mg/kg/día en hembras y 250 mg/kg/día en machos, la exposición sistémica fue similar a la dosis clínica de 400 mg dos veces al día. En ratas, fueron identificados tumores (carcinoma de células escamosas) de la nariz/nasofaringe a dosis de 300 y 600 mg/kg/día en hembras y de 300 mg/kg/día en machos. Esta neoplasia se podría producir por una deposición local y/o por la aspiración del fármaco a través de la mucosa de la nariz/nasofaringe durante la dosificación oral por sonda y la subsecuente irritación crónica e inflamación; es probable que sea de importancia limitada para el uso clínico. En el NOAEL (nivel sin efecto adverso observable), la exposición sistémica fue similar a la dosis clínica de 400 mg dos veces al día. Los estudios estándar de genotoxicidad para evaluar la mutagenicidad y la clastogenicidad fueron negativos.

Toxicidad relacionada con el desarrollo

Raltegravir no fue teratógeno en los estudios de toxicidad relacionada con el desarrollo realizados en ratas y conejos. Se observó un ligero aumento de la incidencia de costillas supernumerarias, una variante en el proceso de desarrollo normal, en fetos de ratas expuestas a raltegravir con una exposición aproximadamente 4,4 veces mayor que la exposición que se alcanza en los seres humanos con la dosis de 400 mg dos veces al día según el AUC_{0-24 hr}. No se observaron efectos sobre el

desarrollo con una exposición 3,4 veces mayor que la exposición que se alcanza en los seres humanos con la dosis de 400 mg dos veces al día según el $AUC_{0-24\text{ hr}}$. En conejos no se observaron resultados similares.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- Hidroxipropilcelulosa
- Sucralosa
- Manitol
- Glicirricinato de monoamonio
- Sorbitol (E420)
- Fructosa
- Aroma de plátano
- Sacarosa
- Crospovidona Tipo A
- Estearato de magnesio
- Hipromelosa 2910/6cP
- Macrogol/PEG 400
- Etilcelulosa 20 cP
- Hidróxido de amonio
- Triglicéridos de cadena media
- Ácido oleico
- Celulosa microcristalina
- Carmelosa sódica

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años para el sobre no abierto

Después de la reconstitución: 30 minutos cuando se conserva a una temperatura igual o inferior a 30°C

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Para las condiciones de conservación después de la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sobres de PET/aluminio/LLDPE.

Una caja contiene 60 sobres, dos jeringas de administración oral de 1 ml, dos jeringas de administración oral de 3 ml y dos jeringas de administración oral de 10 ml y 2 vasos dosificadores.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Cada sobre de uso único contiene 100 mg de raltegravir que se deben suspender en 10 ml de agua, dando una concentración final de 10 mg por ml.

Tras la administración del volumen necesario, la suspensión sobrante del vaso dosificador no se puede reutilizar y se debe desechar.

Se debe indicar a los padres y/o cuidadores que lean el folleto de instrucciones de uso antes de preparar y administrar ISENTRESS granulado para suspensión oral a pacientes pediátricos.

La dosis se debe administrar por vía oral durante los 30 minutos siguientes a la mezcla.

Se pueden consultar los detalles completos sobre la preparación y administración de la suspensión en el folleto de instrucciones de uso que está incluido en la caja.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/436/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/diciembre/2007
Fecha de la última renovación: 14/mayo/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche para los comprimidos recubiertos con película de 400 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ISENTRESS 400 mg comprimidos recubiertos con película
raltegravir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 400 mg de raltegravir (potásico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. **Para mayor información consultar el prospecto.**

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple: 180 (3 frascos de 60) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No intercambiar con otras concentraciones o formulaciones de Isentress sin consultar primero con su médico, farmacéutico o enfermero.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/436/001
EU/1/07/436/002 180 comprimidos recubiertos con película (3 frascos de 60)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ISENTRESS 400 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Frasco para ISENTRESS 400 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ISENTRESS 400 mg comprimidos recubiertos con película
raltegravir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 400 mg de raltegravir (potásico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No intercambiar con otras concentraciones o formulaciones de Isentress sin consultar primero con su médico, farmacéutico o enfermero.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MSD

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/436/001

EU/1/07/436/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche para los comprimidos recubiertos con película de 600 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ISENTRESS 600 mg comprimidos recubiertos con película
raltegravir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 600 mg de raltegravir (potásico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple: 180 (3 frascos de 60) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral
Dos comprimidos una vez al día

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No intercambiar con otras concentraciones o formulaciones de Isentress sin consultar primero con su médico, farmacéutico o enfermero.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007 180 comprimidos recubiertos con película (3 frascos de 60)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ISENTRESS 600 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**Frasco para ISENTRESS 600 mg comprimidos recubiertos con película****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ISENTRESS 600 mg comprimidos recubiertos con película
raltegravir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 600 mg de raltegravir (potásico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral
Dos comprimidos una vez al día

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No intercambiar con otras concentraciones o formulaciones de Isentress sin consultar primero con su médico, farmacéutico o enfermero.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MSD

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche para los comprimidos masticables de 100 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ISENTRESS 100 mg comprimidos masticables
raltegravir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de raltegravir (potásico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene fructosa, sorbitol y aspartamo. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos masticables

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No intercambiar con otras concentraciones o formulaciones de Isentress sin consultar primero con su médico, farmacéutico o enfermero.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/436/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ISENTRESS 100 mg comprimidos masticables

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ISENTRESS 100 mg – etiquetado del frasco

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ISENTRESS 100 mg comprimidos masticables
raltegravir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de raltegravir (potásico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene fructosa, sorbitol y aspartamo. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos masticables

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No intercambiar con otras concentraciones o formulaciones de Isentress sin consultar primero con su médico, farmacéutico o enfermero.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MSD

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/436/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche para los comprimidos masticables de 25 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ISENTRESS 25 mg comprimidos masticables
raltegravir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 25 mg de raltegravir (potásico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene fructosa, sorbitol y aspartamo. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos masticables

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No intercambiar con otras concentraciones o formulaciones de Isentress sin consultar primero con su médico, farmacéutico o enfermero.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/436/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ISENTRESS 25 mg comprimidos masticables

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ISENTRESS 25 mg – etiquetado del frasco

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ISENTRESS 25 mg comprimidos masticables
raltegravir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 25 mg de raltegravir (potásico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene fructosa, sorbitol y aspartamo. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos masticables

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No intercambiar con otras concentraciones o formulaciones de Isentress sin consultar primero con su médico, farmacéutico o enfermero.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MSD

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/436/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche para ISENTRESS 100 mg granulado para suspensión oral

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ISENTRESS 100 mg granulado para suspensión oral
raltegravir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 100 mg de raltegravir (potásico). Después de la reconstitución, la suspensión oral tiene una concentración de 10 mg por ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene fructosa, sorbitol y sacarosa. **Para mayor información consultar el prospecto.**

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 sobres, dos jeringas de administración oral de 1 ml, dos jeringas de administración oral de 3 ml y dos jeringas de administración oral de 10 ml y 2 vasos dosificadores.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto y el folleto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No intercambiar con otras concentraciones o formulaciones de Isentress sin consultar primero con su médico, farmacéutico o enfermero.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/436/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ISENTRESS 100 mg granulado para suspensión oral

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Sobre unidosis de ISENTRESS 100 mg granulado para suspensión oral – sobre de aluminio

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ISENTRESS 100 mg granulado
Raltegravir
Vía oral

**2. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

MSD

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Isentress 400 mg comprimidos recubiertos con película raltegravir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Si usted es el padre de un niño que toma Isentress, por favor lea atentamente esta información con su hijo.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Isentress y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Isentress
3. Cómo tomar Isentress
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Isentress
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Isentress y para qué se utiliza

Qué es Isentress

Isentress contiene el principio activo raltegravir. Isentress es un medicamento antiviral que actúa frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este es el virus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Cómo actúa Isentress

El virus produce una enzima llamada integrasa del VIH, la cual ayuda al virus a entrar en las células del organismo y a multiplicarse. Isentress impide que esta enzima realice su función. Cuando se utiliza con otros medicamentos, Isentress puede reducir la cantidad de VIH en sangre (esto se denomina su “carga viral”) e incrementar el recuento de células CD4 (un tipo de glóbulos blancos que tienen un papel importante manteniendo el sistema inmunitario sano para ayudar a combatir la infección). Al reducir la cantidad de VIH en la sangre, puede mejorar el funcionamiento de su sistema inmunitario. Esto significa que su cuerpo puede luchar mejor contra la infección.

Cuando se debe utilizar Isentress

Isentress se utiliza para tratar a pacientes que están infectados con el VIH. Su médico le ha prescrito Isentress para que le ayude a controlar la infección por el VIH que padece.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Isentress

No tome Isentress:

- si es alérgico a raltegravir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Isentress.

Recuerde que Isentress no cura la infección por el VIH. Esto significa que puede seguir presentando infecciones u otras enfermedades relacionadas con el VIH. Debe seguir acudiendo a la consulta del

médico regularmente mientras toma este medicamento.

Problemas de salud mental

Informe a su médico si tiene antecedentes de depresión o enfermedad mental. Se ha observado depresión, incluyendo pensamientos y conductas suicidas en algunos pacientes mientras tomaban este medicamento, especialmente en pacientes con antecedentes previos de depresión o enfermedad mental.

Problemas óseos

Algunos pacientes que sigan un tratamiento antirretroviral de combinación pueden desarrollar una enfermedad ósea denominada osteonecrosis (muerte del tejido óseo causada por la pérdida de irrigación sanguínea al hueso). La duración del tratamiento antirretroviral de combinación, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la reducción grave de la actividad del sistema inmunológico, el aumento del índice de masa corporal, entre otros, pueden ser algunos de los muchos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad. Los signos de osteonecrosis son rigidez articular, molestias y dolor (especialmente en la cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Si sufre cualquiera de estos síntomas, acuda a su médico.

Problemas hepáticos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si ha tenido problemas con su hígado con anterioridad, incluidas la hepatitis B o C. Su médico puede evaluar la gravedad de su enfermedad hepática antes de decidir si puede tomar este medicamento.

Transmisión del VIH a otras personas

La infección por el VIH se transmite a través del contacto con la sangre o el contacto sexual con una persona infectada por el VIH. Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

Infecciones

Si nota algún síntoma de infección, tales como fiebre y/o se encuentra mal, comuníquese a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente. Algunos pacientes con infección por el VIH avanzada y que han sufrido anteriormente infecciones oportunistas pueden presentar signos y síntomas de inflamación a causa de las infecciones anteriores poco después de empezar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a la mejora de la respuesta inmunitaria del organismo, que permite al organismo luchar contra infecciones que es posible que ya tuviera pero que no producían síntomas obvios.

Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Problemas musculares

Contacte inmediatamente con su médico, farmacéutico o enfermero si nota dolor muscular inexplicado, sensibilidad a la presión o debilidad muscular durante el tratamiento con este medicamento.

Problemas de la piel

Contacte inmediatamente con su médico si presenta una erupción. Se han comunicado reacciones cutáneas graves y potencialmente mortales y reacciones alérgicas en algunos pacientes que toman este medicamento.

Otros medicamentos e Isentress

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento con o sin receta.

Isentress puede interactuar con otros medicamentos.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar:

- antiácidos (un medicamento que contrarresta o neutraliza el ácido del estómago y alivia la indigestión y el ardor de estómago). No se recomienda tomar Isentress con algunos antiácidos (aquellos que contienen aluminio y/o magnesio). Consulte a su médico sobre otros antiácidos que usted pueda tomar.
- rifampicina (un medicamento utilizado para tratar algunas infecciones como la tuberculosis), ya que pueden disminuir sus niveles de Isentress. Si usted está tomando rifampicina, su médico puede considerar aumentar su dosis de Isentress.

Toma de Isentress con alimentos y bebidas

Ver sección 3.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque los bebés podrían infectarse por el VIH a través de la leche materna. Pregunte a su médico cuál es la mejor forma de alimentar a su hijo.

Si está embarazada o en período de lactancia, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No maneje máquinas, conduzca ni monte en bicicleta si se siente mareado después de tomar este medicamento.

Isentress comprimidos recubiertos contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Isentress

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero. Isentress se debe usar en combinación con otros medicamentos para la infección por el VIH.

Qué cantidad se debe tomar

Adultos

La dosis recomendada es de 1 comprimido (400 mg) por vía oral dos veces al día.

Uso en niños y adolescentes

La dosis recomendada de Isentress es de 400 mg por vía oral dos veces al día para adolescentes y niños que pesen al menos 25 kg,

No masticar, machacar o partir los comprimidos porque puede modificar la cantidad de medicamento dentro de su cuerpo. Puede tomar este medicamento con o sin alimentos o bebidas.

Isentress además está disponible en comprimido de 600 mg, en comprimido masticable y en granulado para suspensión oral.

No intercambiar entre el comprimido de 400 mg, el comprimido de 600 mg, el comprimido masticable o el granulado para suspensión oral sin consultar primero con su médico, farmacéutico o enfermero.

Si toma más Isentress del que debe

No tome más comprimidos de los que le ha recomendado el médico. Si toma más comprimidos de los recomendados, consulte a su médico.

Si olvidó tomar Isentress

- Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde de que no la ha tomado.
- No obstante, si es hora de tomar la dosis siguiente, no tome la dosis olvidada y siga su pauta posológica habitual.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Isentress

Es importante que tome Isentress exactamente tal como se lo ha dicho su médico. No cambie la dosis ni deje de tomar este medicamento sin consultar primero con su médico, farmacéutico o enfermero.

No deje de tomarlo, porque:

- Es muy importante que tome todos los medicamentos para el VIH tal como se los han prescrito y en las horas del día correctas. Esto hace que los medicamentos funcionen mejor y también reduce la posibilidad de que dejen de ser capaces de combatir el VIH (a esto se le llama también “resistencia a fármacos”).
- Cuando le queden pocos comprimidos de Isentress, vaya al médico o a la farmacia para obtener más. El motivo es que es muy importante no quedarse sin medicina, ni siquiera durante unos días. Si deja de tomar el medicamento durante unos días, puede que la cantidad de virus en la sangre aumente y, como consecuencia, que el VIH desarrolle resistencia a Isentress y la enfermedad sea más difícil de tratar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves – estos son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Acuda al médico inmediatamente si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- infecciones por herpes incluido herpes zoster
- anemia incluida la producida por deficiencia de hierro
- signos y síntomas de infección o inflamación
- trastorno mental
- intento o intención de suicidio
- inflamación de estómago
- inflamación de hígado
- fallo hepático
- erupción de tipo alérgico
- determinados tipos de problemas del riñón
- ingestión del medicamento en cantidades superiores a las recomendadas

Acuda a su médico inmediatamente si observa cualquiera de los efectos adversos citados anteriormente.

Frecuentes: los siguientes efectos adversos pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- disminución del apetito
- problemas para dormir; sueños extraños; pesadillas; comportamiento anormal; sensación de tristeza profunda y falta de autoestima
- mareos; dolor de cabeza
- vértigo

- flatulencia o gases; dolor abdominal; diarrea; cantidad excesiva de gas en el estómago o en el intestino; náuseas; vómitos; indigestión; eructos
- determinados tipos de erupción (con mayor frecuencia cuando se usa en combinación con darunavir)
- cansancio, cansancio o debilidad inusuales; fiebre
- valores elevados de los parámetros hepáticos; valores anormales de leucocitos; aumento de los niveles de grasa en sangre; aumento de los niveles de enzimas de las glándulas salivares o del páncreas

Poco frecuentes: los siguientes efectos adversos pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- infección de las raíces del cabello; gripe; infección de la piel debido a virus; vómitos o diarrea debido a un agente infeccioso; infección del tracto respiratorio superior; acumulación de pus en ganglio linfático
- verrugas
- dolor en ganglios linfáticos; recuento bajo de los leucocitos responsables de combatir las infecciones; hinchazón de las glándulas del cuello, axilas e ingles
- reacción alérgica
- aumento del apetito; diabetes; elevación del colesterol y lípidos de la sangre; aumento de los niveles de azúcar en la sangre; sed excesiva; pérdida de peso severa; altos niveles de grasa en sangre (tales como colesterol y triglicéridos); trastornos de la grasa corporal
- sensación de angustia; sensación de confusión; estado de ánimo deprimido; cambios en el estado de ánimo; ataque de pánico
- pérdida de memoria; dolor en la mano debido a compresión nerviosa; alteración de la atención; mareo al cambiar de postura de forma rápida; gusto anormal; aumento de la somnolencia; falta de energía; olvidos; cefalea migrañosa; pérdida de sensibilidad, adormecimiento o debilidad de los brazos y/o piernas; hormigueo; somnolencia; dolor de cabeza por tensión; temblores; sueño deficiente
- alteración de la visión
- zumbidos, sonidos agudos, silbidos, pitidos u otros ruidos persistentes en los oídos
- palpitaciones; pulsaciones lentas; latidos cardíacos rápidos o irregulares
- sofocos; aumento de la presión arterial
- voz ruda, áspera o forzada; hemorragia nasal; congestión nasal
- dolor abdominal superior; molestia rectal; estreñimiento; sequedad de boca; ardor de estómago; dolor al tragar; inflamación del páncreas; úlcera o herida en el estómago o en el intestino superior; sangrado en el ano; malestar de estómago; inflamación de las encías; hinchazón, lengua enrojecida y ulcerada
- acumulación de grasa en el hígado
- acné; pérdida o adelgazamiento del cabello; enrojecimiento de la piel; distribución inusual de grasa en el cuerpo, esto puede incluir pérdida de grasa en piernas, brazos y cara e incremento de grasa en el abdomen; sudoración excesiva; sudores nocturnos; engrosamiento y picor de la piel debido a rascado repetido; lesión cutánea; sequedad de la piel
- dolor de las articulaciones; enfermedad articular dolorosa; dolor de espalda; dolor en huesos/músculos; dolorimiento o debilidad muscular; dolor de cuello; dolor en los brazos o las piernas; inflamación de los tendones; disminución de la cantidad de minerales en el hueso
- piedras en el riñón; micción nocturna; quiste renal
- disfunción eréctil; agrandamiento de las mamas en hombres; síntomas menopáusicos
- molestias en el pecho; escalofríos; hinchazón de la cara; sensación de nerviosismo; sensación de malestar generalizado; bulto en el cuello; hinchazón de manos, tobillos o pies; dolor
- número bajo de glóbulos blancos; número bajo de plaquetas en sangre (un tipo de célula que interviene en la coagulación de la sangre); disminución de la función renal en el análisis de sangre; niveles altos de azúcar en sangre; enzimas musculares elevadas en la sangre; azúcar en la orina; glóbulos rojos en la orina; aumento de peso; aumento del perímetro de la cintura; disminución de proteínas de la sangre (albúmina); aumento del tiempo de coagulación de la sangre

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

- hiperactividad

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Isentress

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Isentress

El principio activo es raltegravir. Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de raltegravir (potásico).

Los demás componentes son: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, hipromelosa 2208, poloxámero 407, estearil fumarato de sodio y estearato de magnesio. Además, el recubrimiento contiene los siguientes componentes inactivos: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro.

Aspecto del producto y contenido del envase

El comprimido recubierto con película es de forma ovalada, de color rosa y tiene la inscripción “227” grabada en una cara.

Hay disponibles dos tamaños de envases: envases de 1 frasco de 60 comprimidos y envases múltiples conteniendo 3 frascos de 60 comprimidos cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

BE

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

BG

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

CZ

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

DK

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

DE

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

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

LT

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

LU

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

HU

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

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

IS
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el usuario

Isentress 600 mg comprimidos recubiertos con película raltegravir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Si usted es el padre de un niño que toma Isentress, por favor lea atentamente esta información con su hijo.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Isentress y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Isentress
3. Cómo tomar Isentress
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Isentress
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Isentress y para qué se utiliza

Qué es Isentress

Isentress contiene el principio activo raltegravir. Isentress es un medicamento antiviral que actúa frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este es el virus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Cómo actúa Isentress

El virus produce una enzima llamada integrasa del VIH, la cual ayuda al virus a entrar en las células del organismo y a multiplicarse. Isentress impide que esta enzima realice su función. Cuando se utiliza con otros medicamentos, Isentress puede reducir la cantidad de VIH en sangre (esto se denomina su “carga viral”) e incrementar el recuento de células CD4 (un tipo de glóbulos blancos que tienen un papel importante manteniendo el sistema inmunitario sano para ayudar a combatir la infección). Al reducir la cantidad de VIH en la sangre, puede mejorar el funcionamiento de su sistema inmunitario. Esto significa que su cuerpo puede luchar mejor contra la infección.

Cuando se debe utilizar Isentress

Isentress 600 mg comprimidos recubiertos con película se utiliza para tratar a adultos y pacientes pediátricos con un peso de al menos 40 kg que están infectados con el VIH. Su médico le ha prescrito Isentress para que le ayude a controlar la infección por el VIH que padece.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Isentress

No tome Isentress:

- si es alérgico a raltegravir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Isentress.

Recuerde que Isentress no cura la infección por el VIH. Esto significa que puede seguir presentando

infecciones u otras enfermedades relacionadas con el VIH. Debe seguir acudiendo a la consulta del médico regularmente mientras toma este medicamento.

Problemas de salud mental

Informe a su médico si tiene antecedentes de depresión o enfermedad mental. Se ha observado depresión, incluyendo pensamientos y conductas suicidas en algunos pacientes mientras tomaban este medicamento, especialmente en pacientes con antecedentes previos de depresión o enfermedad mental.

Problemas óseos

Algunos pacientes que sigan un tratamiento antirretroviral de combinación pueden desarrollar una enfermedad ósea denominada osteonecrosis (muerte del tejido óseo causada por la pérdida de irrigación sanguínea al hueso). La duración del tratamiento antirretroviral de combinación, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la reducción grave de la actividad del sistema inmunológico, el aumento del índice de masa corporal, entre otros, pueden ser algunos de los muchos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad. Los signos de osteonecrosis son rigidez articular, molestias y dolor (especialmente en la cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Si sufre cualquiera de estos síntomas, acuda a su médico.

Problemas hepáticos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si ha tenido problemas con su hígado con anterioridad, incluidas la hepatitis B o C. Su médico puede evaluar la gravedad de su enfermedad hepática antes de decidir si puede tomar este medicamento.

Transmisión del VIH a otras personas

La infección por el VIH se transmite a través del contacto con la sangre o el contacto sexual con una persona infectada por el VIH. Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

Infecciones

Si nota algún síntoma de infección, tales como fiebre y/o se encuentra mal, comuníquese a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente. Algunos pacientes con infección por el VIH avanzada y que han sufrido anteriormente infecciones oportunistas pueden presentar signos y síntomas de inflamación a causa de las infecciones anteriores poco después de empezar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a la mejora de la respuesta inmunitaria del organismo, que permite al organismo luchar contra infecciones que es posible que ya tuviera pero que no producían síntomas obvios.

Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Problemas musculares

Contacte inmediatamente con su médico, farmacéutico o enfermero si nota dolor muscular inexplicado, sensibilidad a la presión o debilidad muscular durante el tratamiento con este medicamento.

Problemas de la piel

Contacte inmediatamente con su médico si presenta una erupción. Se han comunicado reacciones cutáneas graves y potencialmente mortales y reacciones alérgicas en algunos pacientes que toman este medicamento.

Otros medicamentos e Isentress

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Isentress puede interactuar con otros medicamentos. Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar:

- antiácidos (un medicamento que contrarresta o neutraliza el ácido del estómago y alivia la indigestión y el ardor de estómago)
- atazanavir (un medicamento antirretroviral)
- rifampicina (un medicamento utilizado para tratar algunas infecciones como la tuberculosis)
- tipranavir/ritonavir (medicamentos antirretrovirales)

Lleve consigo una lista de todos sus medicamentos para mostrársela a su médico y farmacéutico.

- Puede pedirle a su médico o farmacéutico que le dé una lista de los medicamentos que interactúan con Isentress.
- No empiece a tomar un medicamento nuevo sin avisar a su médico. Su médico puede decirle si es seguro tomar Isentress con otros medicamentos.

Toma de Isentress con alimentos y bebidas

Ver sección 3.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- Isentress 1.200 mg (dos comprimidos de 600 mg una vez al día) no está recomendado en el embarazo, porque no se ha estudiado en mujeres embarazadas.
- Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque los bebés podrían infectarse por el VIH a través de la leche materna. Pregunte a su médico cuál es la mejor forma de alimentar a su hijo.

Si está embarazada o en período de lactancia, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No maneje máquinas, conduzca ni monte en bicicleta si se siente mareado después de tomar este medicamento.

Isentress comprimidos recubiertos contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Isentress

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero. Isentress se debe usar en combinación con otros medicamentos para la infección por el VIH.

Qué cantidad se debe tomar

Adultos, niños y adolescentes que pesen al menos 40 kg

La dosis recomendada es de 1.200 mg tomada como dos comprimidos de 600 mg por vía oral una vez al día.

No masticar, machacar o partir los comprimidos porque puede modificar la cantidad de medicamento dentro de su cuerpo. Puede tomar este medicamento con o sin alimentos o bebidas.

Isentress además está disponible en comprimido de 400 mg, en comprimido masticable y en granulado para suspensión oral.

No intercambiar entre el comprimido de 600 mg, el comprimido de 400 mg, el comprimido masticable o el granulado para suspensión oral sin consultar primero con su médico, farmacéutico o enfermero.

Si toma más Isentress del que debe

No tome más comprimidos de los que le ha recomendado el médico. Si toma más comprimidos de los recomendados, consulte a su médico.

Si olvidó tomar Isentress

- Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde de que no la ha tomado.
- No obstante, si es hora de tomar la dosis siguiente, no tome la dosis olvidada y siga su pauta posológica habitual.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Isentress

Es importante que tome Isentress exactamente tal como se lo ha dicho su médico. No cambie la dosis ni deje de tomar este medicamento sin consultar primero con su médico, farmacéutico o enfermero.

No deje de tomarlo, porque:

- Es muy importante que tome todos los medicamentos para el VIH tal como se los han prescrito y en las horas del día correctas. Esto hace que los medicamentos funcionen mejor y también reduce la posibilidad de que dejen de ser capaces de combatir el VIH (a esto se le llama también “resistencia a fármacos”).
- Cuando le queden pocos comprimidos de Isentress, vaya al médico o a la farmacia para obtener más. El motivo es que es muy importante no quedarse sin medicina, ni siquiera durante unos días. Si deja de tomar el medicamento durante unos días, puede que la cantidad de virus en la sangre aumente y, como consecuencia, que el VIH desarrolle resistencia a Isentress y la enfermedad sea más difícil de tratar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves – estos son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Acuda al médico inmediatamente si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- infecciones por herpes incluido herpes zoster
- anemia incluida la producida por deficiencia de hierro
- signos y síntomas de infección o inflamación
- trastorno mental
- intento o intención de suicidio
- inflamación de estómago
- inflamación de hígado
- fallo hepático
- erupción de tipo alérgico
- determinados tipos de problemas del riñón
- ingestión del medicamento en cantidades superiores a las recomendadas

Acuda a su médico inmediatamente si observa cualquiera de los efectos adversos citados anteriormente.

Frecuentes: los siguientes efectos adversos pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- disminución del apetito
- problemas para dormir; sueños extraños; pesadillas; comportamiento anormal; sensación de tristeza profunda y falta de autoestima
- mareos; dolor de cabeza
- vértigo
- flatulencia o gases; dolor abdominal; diarrea; cantidad excesiva de gas en el estómago o en el intestino; náuseas; vómitos; indigestión; eructos
- determinados tipos de erupción (con mayor frecuencia cuando se usa en combinación con darunavir)
- cansancio, cansancio o debilidad inusuales; fiebre
- valores elevados de los parámetros hepáticos; valores anormales de leucocitos; aumento de los niveles de grasa en sangre; aumento de los niveles de enzimas de las glándulas salivares o del páncreas

Poco frecuentes: los siguientes efectos adversos pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- infección de las raíces del cabello; gripe; infección de la piel debido a virus; vómitos o diarrea debido a un agente infeccioso; infección del tracto respiratorio superior; acumulación de pus en ganglio linfático
- verrugas
- dolor en ganglios linfáticos; recuento bajo de los leucocitos responsables de combatir las infecciones; hinchazón de las glándulas del cuello, axilas e ingles
- reacción alérgica
- aumento del apetito; diabetes; elevación del colesterol y lípidos de la sangre; aumento de los niveles de azúcar en la sangre; sed excesiva; pérdida de peso severa; altos niveles de grasa en sangre (tales como colesterol y triglicéridos); trastornos de la grasa corporal
- sensación de angustia; sensación de confusión; estado de ánimo deprimido; cambios en el estado de ánimo; ataque de pánico
- pérdida de memoria; dolor en la mano debido a compresión nerviosa; alteración de la atención; mareo al cambiar de postura de forma rápida; gusto anormal; aumento de la somnolencia; falta de energía; olvidos; cefalea migrañosa; pérdida de sensibilidad, adormecimiento o debilidad de los brazos y/o piernas; hormigueo; somnolencia; dolor de cabeza por tensión; temblores; sueño deficiente
- alteración de la visión
- zumbidos, sonidos agudos, silbidos, pitidos u otros ruidos persistentes en los oídos
- palpitaciones; pulsaciones lentas; latidos cardíacos rápidos o irregulares
- sofocos; aumento de la presión arterial
- voz ruda, áspera o forzada; hemorragia nasal; congestión nasal
- dolor abdominal superior; molestia rectal; estreñimiento; sequedad de boca; ardor de estómago; dolor al tragar; inflamación del páncreas; úlcera o herida en el estómago o en el intestino superior; sangrado en el ano; malestar de estómago; inflamación de las encías; hinchazón, lengua enrojecida y ulcerada
- acumulación de grasa en el hígado
- acné; pérdida o adelgazamiento del cabello; enrojecimiento de la piel; distribución inusual de grasa en el cuerpo, esto puede incluir pérdida de grasa en piernas, brazos y cara e incremento de grasa en el abdomen; sudoración excesiva; sudores nocturnos; engrosamiento y picor de la piel debido a rascado repetido; lesión cutánea; sequedad de la piel
- dolor de las articulaciones; enfermedad articular dolorosa; dolor de espalda; dolor en huesos/músculos; dolorimiento o debilidad muscular; dolor de cuello; dolor en los brazos o las piernas; inflamación de los tendones; disminución de la cantidad de minerales en el hueso
- piedras en el riñón; micción nocturna; quiste renal
- disfunción eréctil; agrandamiento de las mamas en hombres; síntomas menopáusicos
- molestias en el pecho; escalofríos; hinchazón de la cara; sensación de nerviosismo; sensación de malestar generalizado; bulto en el cuello; hinchazón de manos, tobillos o pies; dolor

- número bajo de glóbulos blancos; número bajo de plaquetas en sangre (un tipo de célula que interviene en la coagulación de la sangre); disminución de la función renal en el análisis de sangre; niveles altos de azúcar en sangre; enzimas musculares elevadas en la sangre; azúcar en la orina; glóbulos rojos en la orina; aumento de peso; aumento del perímetro de la cintura; disminución de proteínas de la sangre (albúmina); aumento del tiempo de coagulación de la sangre

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

- hiperactividad

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Isentress

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Mantener el frasco herméticamente cerrado, con el desecante para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Isentress

El principio activo es raltegravir. Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de raltegravir (potásico).

Los demás componentes son: celulosa microcristalina, hipromelosa 2910, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. Además, el recubrimiento contiene los siguientes componentes inactivos: lactosa monohidrato, hipromelosa 2910, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro negro. El comprimido también puede contener trazas de cera de carnauba.

Aspecto del producto y contenido del envase

El comprimido de 600 mg recubierto con película es de forma ovalada, de color amarillo, con el logo de MSD y la inscripción “242” grabada en una de las caras y la otra cara lisa.

Hay disponibles dos tamaños de envases: envases de 1 frasco de 60 comprimidos y envases múltiples conteniendo 3 frascos de 60 comprimidos cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

BE

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

BG

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

CZ

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

DK

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

DE

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

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

LT

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

LU

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

HU

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

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

IS
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el usuario

Isentress 25 mg comprimidos masticables Isentress 100 mg comprimidos masticables raltegravir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Si usted es el padre de un niño que toma Isentress, por favor lea atentamente esta información con su hijo.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Isentress y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Isentress
3. Cómo tomar Isentress
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Isentress
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Isentress y para qué se utiliza

Qué es Isentress

Isentress contiene el principio activo raltegravir. Isentress es un medicamento antiviral que actúa frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este es el virus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Cómo actúa Isentress

El virus produce una enzima llamada integrasa del VIH, la cual ayuda al virus a entrar en las células del organismo y a multiplicarse. Isentress impide que esta enzima realice su función. Cuando se utiliza con otros medicamentos, Isentress puede reducir la cantidad de VIH en sangre (esto se denomina su “carga viral”) e incrementar el recuento de células CD4 (un tipo de glóbulos blancos que tienen un papel importante manteniendo el sistema inmunitario sano para ayudar a combatir la infección). Al reducir la cantidad de VIH en la sangre, puede mejorar el funcionamiento de su sistema inmunitario. Esto significa que su cuerpo puede luchar mejor contra la infección.

Cuando se debe utilizar Isentress

Isentress se utiliza para tratar a pacientes que están infectados con el VIH. Su médico le ha prescrito Isentress para que le ayude a controlar la infección por el VIH que padece.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Isentress

No tome Isentress:

- si es alérgico a raltegravir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Isentress.

Recuerde que Isentress no cura la infección por el VIH. Esto significa que puede seguir presentando

infecciones u otras enfermedades relacionadas con el VIH. Debe seguir acudiendo a la consulta del médico regularmente mientras toma este medicamento.

Problemas de salud mental

Informe a su médico si tiene antecedentes de depresión o enfermedad mental. Se ha observado depresión, incluyendo pensamientos y conductas suicidas en algunos pacientes mientras tomaban este medicamento, especialmente en pacientes con antecedentes previos de depresión o enfermedad mental.

Problemas óseos

Algunos pacientes que sigan un tratamiento antirretroviral de combinación pueden desarrollar una enfermedad ósea denominada osteonecrosis (muerte del tejido óseo causada por la pérdida de irrigación sanguínea al hueso). La duración del tratamiento antirretroviral de combinación, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la reducción grave de la actividad del sistema inmunológico, el aumento del índice de masa corporal, entre otros, pueden ser algunos de los muchos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad. Los signos de osteonecrosis son rigidez articular, molestias y dolor (especialmente en la cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Si sufre cualquiera de estos síntomas, acuda a su médico.

Problemas hepáticos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si ha tenido problemas con su hígado con anterioridad, incluidas la hepatitis B o C. Su médico puede evaluar la gravedad de su enfermedad hepática antes de decidir si puede tomar este medicamento.

Transmisión del VIH a otras personas

La infección por el VIH se transmite a través del contacto con la sangre o el contacto sexual con una persona infectada por el VIH. Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

Infecciones

Si nota algún síntoma de infección, tales como fiebre y/o se encuentra mal, comuníquese a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente. Algunos pacientes con infección por el VIH avanzada y que han sufrido anteriormente infecciones oportunistas pueden presentar signos y síntomas de inflamación a causa de las infecciones anteriores poco después de empezar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a la mejora de la respuesta inmunitaria del organismo, que permite al organismo luchar contra infecciones que es posible que ya tuviera pero que no producían síntomas obvios.

Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Problemas musculares

Contacte inmediatamente con su médico, farmacéutico o enfermero si nota dolor muscular inexplicado, sensibilidad a la presión o debilidad muscular durante el tratamiento con este medicamento.

Problemas de la piel

Contacte inmediatamente con su médico si presenta una erupción. Se han comunicado reacciones cutáneas graves y potencialmente mortales y reacciones alérgicas en algunos pacientes que toman este medicamento.

Otros medicamentos e Isentress

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento con o sin receta.

Isentress puede interactuar con otros medicamentos.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar:

- antiácidos (un medicamento que contrarresta o neutraliza el ácido del estómago y alivia la indigestión y el ardor de estómago). No se recomienda tomar Isentress con algunos antiácidos (aquellos que contienen aluminio y/o magnesio). Consulte a su médico sobre otros antiácidos que usted pueda tomar.
- rifampicina (un medicamento utilizado para tratar algunas infecciones como la tuberculosis), ya que pueden disminuir sus niveles de Isentress. Si usted está tomando rifampicina, su médico puede considerar aumentar su dosis de Isentress.

Toma de Isentress con alimentos y bebidas

Ver sección 3.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- Los comprimidos masticables de Isentress no están recomendados en el embarazo, porque no se han estudiado en mujeres embarazadas.
- Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque los bebés podrían infectarse por el VIH a través de la leche materna. Pregunte a su médico cuál es la mejor forma de alimentar a su hijo.

Si está embarazada o en período de lactancia, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No maneje máquinas, conduzca ni monte en bicicleta si se siente mareado después de tomar este medicamento.

Isentress comprimidos masticables contiene fructosa y sorbitol

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

Los edulcorantes que contiene este medicamento pueden ser perjudiciales para los dientes.

Isentress comprimidos masticables contiene aspartamo

Isentress contiene aspartamo, fuente de fenilalanina, que puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria.

3. Cómo tomar Isentress

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero. Isentress se debe usar en combinación con otros medicamentos para la infección por el VIH.

Si fuese necesario, el comprimido masticable de 100 mg se puede dividir en mitades iguales. No obstante, se debe evitar fraccionar los comprimidos.

Qué cantidad se debe tomar

Dosis para niños entre 2 y 11 años de edad

Su médico le recomendará la dosis adecuada de comprimidos masticables dependiendo de la edad y el peso del niño. Esta dosis no debe exceder los 300 mg dos veces al día. Su médico le dirá cuántos comprimidos masticables debe tomar el niño.

Isentress además está disponible en comprimido de 400 mg, en comprimido de 600 mg y en granulado para suspensión oral.

No intercambiar entre el comprimido masticable, el granulado para suspensión oral, el comprimido de 600 mg o el comprimido de 400 mg sin consultar primero con su médico, farmacéutico o enfermero.

Los niños deben acudir a las visitas programadas con su médico ya que su dosis de Isentress se debe ajustar a medida que se hacen mayores, crecen o ganan peso. Su médico puede querer además recetarles el comprimido de 400 mg cuando sean capaces de tragar un comprimido.

Este medicamento se puede tomar con o sin alimentos o bebidas.

Si toma más Isentress del que debe

No tome más comprimidos de los que le ha recomendado el médico. Si toma más comprimidos de los recomendados, consulte a su médico.

Si olvidó tomar Isentress

- Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde de que no la ha tomado.
- No obstante, si es hora de tomar la dosis siguiente, no tome la dosis olvidada y siga su pauta posológica habitual.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Isentress

Es importante que tome Isentress exactamente tal como se lo ha dicho su médico. No cambie la dosis ni deje de tomar este medicamento sin consultar primero con su médico, farmacéutico o enfermero.

No deje de tomarlo, porque:

- Es muy importante que tome todos los medicamentos para el VIH tal como se los han prescrito y en las horas del día correctas. Esto hace que los medicamentos funcionen mejor y también reduce la posibilidad de que dejen de ser capaces de combatir el VIH (a esto se le llama también “resistencia a fármacos”).
- Cuando le queden pocos comprimidos de Isentress, vaya al médico o a la farmacia para obtener más. El motivo es que es muy importante no quedarse sin medicina, ni siquiera durante unos días. Si deja de tomar el medicamento durante unos días, puede que la cantidad de virus en la sangre aumente y, como consecuencia, que el VIH desarrolle resistencia a Isentress y la enfermedad sea más difícil de tratar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves – estos son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Acuda al médico inmediatamente si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- infecciones por herpes incluido herpes zoster
- anemia incluida la producida por deficiencia de hierro
- signos y síntomas de infección o inflamación
- trastorno mental

- intento o intención de suicidio
- inflamación de estómago
- inflamación de hígado
- fallo hepático
- erupción de tipo alérgico
- determinados tipos de problemas del riñón
- ingestión del medicamento en cantidades superiores a las recomendadas

Acuda a su médico inmediatamente si observa cualquiera de los efectos adversos citados anteriormente.

Frecuentes: los siguientes efectos adversos pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- disminución del apetito
- problemas para dormir; sueños extraños; pesadillas; comportamiento anormal; sensación de tristeza profunda y falta de autoestima
- mareos; dolor de cabeza
- vértigo
- flatulencia o gases; dolor abdominal; diarrea; cantidad excesiva de gas en el estómago o en el intestino; náuseas; vómitos; indigestión; eructos
- determinados tipos de erupción (con mayor frecuencia cuando se usa en combinación con darunavir)
- cansancio, cansancio o debilidad inusuales; fiebre
- valores elevados de los parámetros hepáticos; valores anormales de leucocitos; aumento de los niveles de grasa en sangre; aumento de los niveles de enzimas de las glándulas salivares o del páncreas

Poco frecuentes: los siguientes efectos adversos pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- infección de las raíces del cabello; gripe; infección de la piel debido a virus; vómitos o diarrea debido a un agente infeccioso; infección del tracto respiratorio superior; acumulación de pus en ganglio linfático
- verrugas
- dolor en ganglios linfáticos; recuento bajo de los leucocitos responsables de combatir las infecciones; hinchazón de las glándulas del cuello, axilas e ingles
- reacción alérgica
- aumento del apetito; diabetes; elevación del colesterol y lípidos de la sangre; aumento de los niveles de azúcar en la sangre; sed excesiva; pérdida de peso severa; altos niveles de grasa en sangre (tales como colesterol y triglicéridos); trastornos de la grasa corporal
- sensación de angustia; sensación de confusión; estado de ánimo deprimido; cambios en el estado de ánimo; ataque de pánico
- pérdida de memoria; dolor en la mano debido a compresión nerviosa; alteración de la atención; mareo al cambiar de postura de forma rápida; gusto anormal; aumento de la somnolencia; falta de energía; olvidos; cefalea migrañosa; pérdida de sensibilidad, adormecimiento o debilidad de los brazos y/o piernas; hormigueo; somnolencia; dolor de cabeza por tensión; temblores; sueño deficiente
- alteración de la visión
- zumbidos, sonidos agudos, silbidos, pitidos u otros ruidos persistentes en los oídos
- palpitaciones; pulsaciones lentas; latidos cardíacos rápidos o irregulares
- sofocos; aumento de la presión arterial
- voz ruda, áspera o forzada; hemorragia nasal; congestión nasal
- dolor abdominal superior; molestia rectal; estreñimiento; sequedad de boca; ardor de estómago; dolor al tragar; inflamación del páncreas; úlcera o herida en el estómago o en el intestino superior; sangrado en el ano; malestar de estómago; inflamación de las encías; hinchazón, lengua enrojecida y ulcerada
- acumulación de grasa en el hígado

- acné; pérdida o adelgazamiento del cabello; enrojecimiento de la piel; distribución inusual de grasa en el cuerpo, esto puede incluir pérdida de grasa en piernas, brazos y cara e incremento de grasa en el abdomen; sudoración excesiva; sudores nocturnos; engrosamiento y picor de la piel debido a rascado repetido; lesión cutánea; sequedad de la piel
- dolor de las articulaciones; enfermedad articular dolorosa; dolor de espalda; dolor en huesos/músculos; dolorimiento o debilidad muscular; dolor de cuello; dolor en los brazos o las piernas; inflamación de los tendones; disminución de la cantidad de minerales en el hueso
- piedras en el riñón; micción nocturna; quiste renal
- disfunción eréctil; agrandamiento de las mamas en hombres; síntomas menopáusicos
- molestias en el pecho; escalofríos; hinchazón de la cara; sensación de nerviosismo; sensación de malestar generalizado; bulto en el cuello; hinchazón de manos, tobillos o pies; dolor
- número bajo de glóbulos blancos; número bajo de plaquetas en sangre (un tipo de célula que interviene en la coagulación de la sangre); disminución de la función renal en el análisis de sangre; niveles altos de azúcar en sangre; enzimas musculares elevadas en la sangre; azúcar en la orina; glóbulos rojos en la orina; aumento de peso; aumento del perímetro de la cintura; disminución de proteínas de la sangre (albúmina); aumento del tiempo de coagulación de la sangre

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

- hiperactividad

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Isentress

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en el embalaje original con el frasco perfectamente cerrado. Conservar el agente desecante en el frasco para protegerlo de la humedad.
- Antes de romper el precinto, no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Isentress

El principio activo es raltegravir.

Comprimidos masticables de 25 mg:

Cada comprimido masticable contiene 25 mg de raltegravir (potásico).

Los demás componentes son: hidroxipropilcelulosa, sucralosa, sacarina de sodio, citrato de sodio dihidratado, manitol, óxido de hierro amarillo, glicirricinato de monoamonio, sorbitol (E420), fructosa, aromas naturales y artificiales (naranja, plátano y enmascarador), aspartamo (E951), crospovidona Tipo A, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, etilcelulosa 20 cP, hidróxido de amonio, triglicéridos de cadena media, ácido oleico, hipromelosa 2910/6cP y macrogol/PEG 400.

Comprimidos masticables de 100 mg:

Cada comprimido masticable contiene 100 mg de raltegravir (potásico).

Los demás componentes son: hidroxipropilcelulosa, sucralosa, sacarina de sodio, citrato de sodio dihidratado, manitol, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, glicirricinato de monoamonio, sorbitol (E420), fructosa, aromas naturales y artificiales (naranja, plátano y enmascarador), aspartamo (E951), crospovidona Tipo A, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, etilcelulosa 20 cP, hidróxido de amonio, triglicéridos de cadena media, ácido oleico, hipromelosa 2910/6cP y macrogol/PEG 400.

Aspecto del producto y contenido del envase

Comprimidos masticables de 25 mg:

Comprimido masticable de color amarillo claro, con sabor a naranja y plátano, redondo, con el logo de MSD en una cara y “473” en la otra cara.

Está disponible un tamaño de envase: 1 frasco con 60 comprimidos.

Comprimidos masticables de 100 mg:

Comprimido masticable de color naranja claro, con sabor a naranja y plátano, ovalado, ranurado por ambas caras, grabado por una cara con el logo de MSD y la inscripción “477” y sin inscripción por la otra cara.

Está disponible un tamaño de envase: 1 frasco con 60 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

BE

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

LT

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

BG

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

LU

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

CZ

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

HU

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

DK

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

MT

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

DE

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

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

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

CY

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

LV

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el usuario

Isentress 100 mg granulado para suspensión oral raltegravir

Si usted es el padre o el cuidador de un niño que está tomando Isentress, por favor lea atentamente esta información. Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a administrar este medicamento a su hijo, porque contiene información importante.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Isentress y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Isentress
3. Cómo tomar Isentress
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Isentress
6. Contenido del envase e información adicional
7. **Instrucciones de uso** – ver el folleto para consultar cómo preparar y administrar el medicamento

1. Qué es Isentress y para qué se utiliza

Qué es Isentress

Isentress contiene el principio activo raltegravir. Isentress es un medicamento antiviral que actúa frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este es el virus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Cómo actúa Isentress

El virus produce una enzima llamada integrasa del VIH, la cual ayuda al virus a entrar en las células del organismo y a multiplicarse. Isentress impide que esta enzima realice su función. Cuando se utiliza con otros medicamentos, Isentress puede reducir la cantidad de VIH en sangre (esto se denomina su “carga viral”) e incrementar el recuento de células CD4 (un tipo de glóbulos blancos que tienen un papel importante manteniendo el sistema inmunitario sano para ayudar a combatir la infección). Al reducir la cantidad de VIH en la sangre, puede mejorar el funcionamiento de su sistema inmunitario. Esto significa que su cuerpo puede luchar mejor contra la infección.

Cuando se debe utilizar Isentress

Isentress se utiliza para tratar a adultos, adolescentes, niños y lactantes que están infectados con el VIH y para tratar a bebés recién nacidos expuestos a la infección por el VIH-1 a través de la madre. Su médico le ha prescrito Isentress para que le ayude a controlar la infección por el VIH que padece.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Isentress

No tome Isentress:

- si es alérgico a raltegravir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Isentress. Recuerde que Isentress no cura la infección por el VIH. Esto significa que puede seguir presentando

infecciones u otras enfermedades relacionadas con el VIH. Debe seguir acudiendo a la consulta del médico regularmente mientras toma este medicamento.

Problemas de salud mental

Informe a su médico si tiene antecedentes de depresión o enfermedad mental. Se ha observado depresión, incluyendo pensamientos y conductas suicidas en algunos pacientes mientras tomaban este medicamento, especialmente en pacientes con antecedentes previos de depresión o enfermedad mental.

Problemas óseos

Algunos pacientes que sigan un tratamiento antirretroviral de combinación pueden desarrollar una enfermedad ósea denominada osteonecrosis (muerte del tejido óseo causada por la pérdida de irrigación sanguínea al hueso). La duración del tratamiento antirretroviral de combinación, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la reducción grave de la actividad del sistema inmunológico, el aumento del índice de masa corporal, entre otros, pueden ser algunos de los muchos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad. Los signos de osteonecrosis son rigidez articular, molestias y dolor (especialmente en la cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Si sufre cualquiera de estos síntomas, acuda a su médico.

Problemas hepáticos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si ha tenido problemas con su hígado con anterioridad, incluidas la hepatitis B o C. Su médico puede evaluar la gravedad de su enfermedad hepática antes de decidir si puede tomar este medicamento.

Transmisión del VIH a otras personas

La infección por el VIH se transmite a través del contacto con la sangre o el contacto sexual con una persona infectada por el VIH. Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

Infecciones

Si nota algún síntoma de infección, tales como fiebre y/o se encuentra mal, comuníquese a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente. Algunos pacientes con infección por el VIH avanzada y que han sufrido anteriormente infecciones oportunistas pueden presentar signos y síntomas de inflamación a causa de las infecciones anteriores poco después de empezar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a la mejora de la respuesta inmunitaria del organismo, que permite al organismo luchar contra infecciones que es posible que ya tuviera pero que no producían síntomas obvios.

Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Problemas musculares

Contacte inmediatamente con su médico, farmacéutico o enfermero si nota dolor muscular inexplicado, sensibilidad a la presión o debilidad muscular durante el tratamiento con este medicamento.

Problemas de la piel

Contacte inmediatamente con su médico si presenta una erupción. Se han comunicado reacciones cutáneas graves y potencialmente mortales y reacciones alérgicas en algunos pacientes que toman este medicamento.

Otros medicamentos e Isentress

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento con o sin receta.

Isentress puede interactuar con otros medicamentos.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar:

- antiácidos (un medicamento que contrarresta o neutraliza el ácido del estómago y alivia la indigestión y el ardor de estómago). No se recomienda tomar Isentress con algunos antiácidos (aquellos que contienen aluminio y/o magnesio). Consulte a su médico sobre otros antiácidos que usted pueda tomar.
- rifampicina (un medicamento utilizado para tratar algunas infecciones como la tuberculosis), ya que pueden disminuir sus niveles de Isentress. Si usted está tomando rifampicina, su médico puede considerar aumentar su dosis de Isentress.

Toma de Isentress con alimentos y bebidas

Ver sección 3.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- El granulado para suspensión oral de Isentress no está recomendado en el embarazo, porque no se ha estudiado en mujeres embarazadas.
- Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque los bebés podrían infectarse por el VIH a través de la leche materna. Pregunte a su médico cuál es la mejor forma de alimentar a su hijo.

Si está embarazada o en período de lactancia, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No maneje máquinas, conduzca ni monte en bicicleta si se siente mareado después de tomar este medicamento.

Isentress granulado para suspensión oral contiene fructosa, sorbitol y sacarosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

Los edulcorantes que contiene este medicamento pueden ser perjudiciales para los dientes.

3. Cómo tomar Isentress

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento a su hijo indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo al médico de su hijo, farmacéutico o enfermero. Isentress se debe usar en combinación con otros medicamentos para la infección por el VIH.

- Vea las instrucciones de uso en el folleto para consultar cómo preparar y administrar una dosis de Isentress. Conserve el folleto y siga sus instrucciones cada vez que prepare el medicamento. Lleve este folleto a las citas de su hijo.
- Asegúrese de que el médico, farmacéutico o enfermero le explique cómo mezclar y administrar la dosis correcta a su hijo.
- El granulado se debe mezclar con agua antes de su uso y se lo debe administrar a su hijo dentro de los 30 minutos siguientes a la mezcla.
- La dosis variará con el tiempo. Asegúrese de seguir las instrucciones de su médico. El médico le dirá si deja de administrar Isentress a su bebé y cuándo.

Qué cantidad se debe tomar

Su médico le recomendará la dosis adecuada del granulado para suspensión oral dependiendo de la edad y el peso del lactante. Su médico le dirá qué cantidad de la suspensión oral debe tomar el lactante.

Su hijo puede tomar este medicamento con o sin alimentos o bebidas.

Isentress además está disponible en comprimido de 400 mg, en comprimido de 600 mg y en comprimido masticable.

No intercambiar entre el granulado para suspensión oral, el comprimido masticable, el comprimido de 600 mg o el comprimido de 400 mg sin consultar primero con el médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.

Los niños deben acudir a las visitas programadas con su médico ya que su dosis de Isentress se debe ajustar a medida que se hacen mayores, crecen o ganan peso. Su médico puede querer además recetarles el comprimido masticable cuando sean capaces de masticar un comprimido.

Si toma más Isentress del que debe

No tome más Isentress de lo que le ha recomendado el médico. Si toma más de lo que debiera, consulte a su médico.

Si olvidó tomar Isentress

- Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde de que no la ha tomado.
- No obstante, si es hora de tomar la dosis siguiente, no tome la dosis olvidada y siga su pauta posológica habitual.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Isentress

Es importante que tome Isentress exactamente tal como se lo ha dicho su médico. No cambie la dosis ni deje de tomar este medicamento sin consultar primero con su médico, farmacéutico o enfermero. No deje de tomarlo, porque:

- Es muy importante que tome todos los medicamentos para el VIH tal como se los han prescrito y en las horas del día correctas. Esto hace que los medicamentos funcionen mejor y también reduce la posibilidad de que dejen de ser capaces de combatir el VIH (a esto se le llama también “resistencia a fármacos”).
- Cuando le queden pocos comprimidos de Isentress, vaya al médico o a la farmacia para obtener más. El motivo es que es muy importante no quedarse sin medicina, ni siquiera durante unos días. Si deja de tomar el medicamento durante unos días, puede que la cantidad de virus en la sangre aumente y, como consecuencia, que el VIH desarrolle resistencia a Isentress y la enfermedad sea más difícil de tratar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves – estos son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Acuda al médico inmediatamente si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- infecciones por herpes incluido herpes zoster
- anemia incluida la producida por deficiencia de hierro
- signos y síntomas de infección o inflamación
- trastorno mental

- intento o intención de suicidio
- inflamación de estómago
- inflamación de hígado
- fallo hepático
- erupción de tipo alérgico
- determinados tipos de problemas del riñón
- ingestión del medicamento en cantidades superiores a las recomendadas

Acuda a su médico inmediatamente si observa cualquiera de los efectos adversos citados anteriormente.

Frecuentes: los siguientes efectos adversos pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- disminución del apetito
- problemas para dormir; sueños extraños; pesadillas; comportamiento anormal; sensación de tristeza profunda y falta de autoestima
- mareos; dolor de cabeza
- vértigo
- flatulencia o gases; dolor abdominal; diarrea; cantidad excesiva de gas en el estómago o en el intestino; náuseas; vómitos; indigestión; eructos
- determinados tipos de erupción (con mayor frecuencia cuando se usa en combinación con darunavir)
- cansancio, cansancio o debilidad inusuales; fiebre
- valores elevados de los parámetros hepáticos; valores anormales de leucocitos; aumento de los niveles de grasa en sangre; aumento de los niveles de enzimas de las glándulas salivares o del páncreas

Poco frecuentes: los siguientes efectos adversos pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- infección de las raíces del cabello; gripe; infección de la piel debido a virus; vómitos o diarrea debido a un agente infeccioso; infección del tracto respiratorio superior; acumulación de pus en ganglio linfático
- verrugas
- dolor en ganglios linfáticos; recuento bajo de los leucocitos responsables de combatir las infecciones; hinchazón de las glándulas del cuello, axilas e ingles
- reacción alérgica
- aumento del apetito; diabetes; elevación del colesterol y lípidos de la sangre; aumento de los niveles de azúcar en la sangre; sed excesiva; pérdida de peso severa; altos niveles de grasa en sangre (tales como colesterol y triglicéridos); trastornos de la grasa corporal
- sensación de angustia; sensación de confusión; estado de ánimo deprimido; cambios en el estado de ánimo; ataque de pánico
- pérdida de memoria; dolor en la mano debido a compresión nerviosa; alteración de la atención; mareo al cambiar de postura de forma rápida; gusto anormal; aumento de la somnolencia; falta de energía; olvidos; cefalea migrañosa; pérdida de sensibilidad, adormecimiento o debilidad de los brazos y/o piernas; hormigueo; somnolencia; dolor de cabeza por tensión; temblores; sueño deficiente
- alteración de la visión
- zumbidos, sonidos agudos, silbidos, pitidos u otros ruidos persistentes en los oídos
- palpitaciones; pulsaciones lentas; latidos cardíacos rápidos o irregulares
- sofocos; aumento de la presión arterial
- voz ruda, áspera o forzada; hemorragia nasal; congestión nasal
- dolor abdominal superior; molestia rectal; estreñimiento; sequedad de boca; ardor de estómago; dolor al tragar; inflamación del páncreas; úlcera o herida en el estómago o en el intestino superior; sangrado en el ano; malestar de estómago; inflamación de las encías; hinchazón, lengua enrojecida y ulcerada
- acumulación de grasa en el hígado

- acné; pérdida o adelgazamiento del cabello; enrojecimiento de la piel; distribución inusual de grasa en el cuerpo, esto puede incluir pérdida de grasa en piernas, brazos y cara e incremento de grasa en el abdomen; sudoración excesiva; sudores nocturnos; engrosamiento y picor de la piel debido a rascado repetido; lesión cutánea; sequedad de la piel
- dolor de las articulaciones; enfermedad articular dolorosa; dolor de espalda; dolor en huesos/músculos; dolorimiento o debilidad muscular; dolor de cuello; dolor en los brazos o las piernas; inflamación de los tendones; disminución de la cantidad de minerales en el hueso
- piedras en el riñón; micción nocturna; quiste renal
- disfunción eréctil; agrandamiento de las mamas en hombres; síntomas menopáusicos
- molestias en el pecho; escalofríos; hinchazón de la cara; sensación de nerviosismo; sensación de malestar generalizado; bulto en el cuello; hinchazón de manos, tobillos o pies; dolor
- número bajo de glóbulos blancos; número bajo de plaquetas en sangre (un tipo de célula que interviene en la coagulación de la sangre); disminución de la función renal en el análisis de sangre; niveles altos de azúcar en sangre; enzimas musculares elevadas en la sangre; azúcar en la orina; glóbulos rojos en la orina; aumento de peso; aumento del perímetro de la cintura; disminución de proteínas de la sangre (albúmina); aumento del tiempo de coagulación de la sangre

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

- hiperactividad

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Isentress

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el sobre después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- El granulado para suspensión oral se debe administrar al paciente dentro de los 30 minutos siguientes a la mezcla.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
- No requiere condiciones especiales de conservación. No abra los sobres de Isentress hasta que esté listo para preparar una dosis.

Consultar el folleto de instrucciones de uso para ver la manera correcta de eliminar su medicamento sobrante.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Isentress

El principio activo es raltegravir. Cada sobre de un solo uso de granulado para suspensión oral contiene 100 mg de raltegravir (potásico).

Los demás componentes son: hidroxipropilcelulosa, sucralosa, manitol, glicirricinato de monoamonio, sorbitol (E420), fructosa, aroma de plátano, sacarosa, crospovidona Tipo A, estearato de magnesio, etilcelulosa 20 cP, hidróxido de amonio, triglicéridos de cadena media, ácido oleico, hipromelosa 2910/6 cP, macrogol/PEG 400, celulosa microcristalina y carmelosa sódica.

Aspecto del producto y contenido del envase

El granulado para suspensión oral con sabor a plátano es un polvo de color blanco a blanquecino que puede contener partículas de color amarillo o beige tirando a marrón claro dentro un sobre de un solo uso.

Está disponible un tamaño de envase: 1 caja con 60 sobres, dos jeringas de 10 ml, dos jeringas de 3 ml, dos jeringas de 1 ml, dos vasos dosificadores, este prospecto y un folleto con las instrucciones de uso. Cada sobre de un solo uso contiene 100 mg de raltegravir que se deben mezclar con 10 ml de agua, dando una concentración final de 10 mg por ml.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

BE

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

BG

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

CZ

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

DK

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

DE

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

EE

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

EL

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

LT

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

LU

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

HU

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

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

ES

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

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

CY

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

LV

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucciones de uso
Lleve este folleto a las citas de su hijo.

Isentress 100 mg granulado para suspensión oral
raltegravir

Instrucciones de uso
para bebés

Este kit se ha modificado y puede ser diferente al que usaba antes.

- **NUEVAS Instrucciones para la preparación de la dosis**
- **NUEVA Cantidad de agua para mezclar el medicamento**
- **NUEVOS Tamaños de jeringa para medir la dosis**

Asegúrese de leer y entender estas instrucciones de uso.

Antes de comenzar

Nota: Asegúrese de que su médico le enseña cómo preparar y administrar Isentress para suspensión oral.

- Asegúrese que comprende estas instrucciones antes de comenzar. Si no está seguro, contacte con su médico.
- Es muy importante que mida el agua e Isentress cuidadosamente usando la jeringa correcta.
- Antes de administrar Isentress a su hijo, compruebe la fecha de caducidad. La fecha de caducidad está impresa en la caja y en los sobres de Isentress.
- La cantidad de Isentress depende de la edad y el peso de su hijo, por lo que variará con el transcurso del tiempo.
Su médico le dirá la dosis correcta en cada revisión después de pesar a su hijo.
Asegúrese de acudir a sus citas médicas, para así obtener nueva información sobre la dosis a medida que su hijo crece.
Durante la primera semana de vida de su hijo, le administrará Isentress una vez al día. Después de este periodo, se lo dará dos veces al día.
- Este folleto le dice cómo:
 - Mezclar Isentress en un líquido
 - Medir la dosis correcta con una jeringa
 - Administrar Isentress a su hijo
 - Realizar la limpieza

Contenido del kit

- Caja



- Instrucciones (este folleto)

- Prospecto



- 2 vasos dosificadores



- 60 sobres de Isentress granulado



- 6 jeringas



2 jeringas **azules** (10 ml)



2 jeringas **verdes** (3 ml)



2 jeringas **blancas** (1 ml)

El kit contiene un vaso dosificador extra y un juego de jeringas por si una se pierde o se daña. No use ningún vaso dosificador o jeringa dañados.

Paso 1. Preparación previa

- Coloque a su hijo en un lugar seguro. Necesitará ambas manos para preparar Isentress.
- Lávese las manos con jabón y agua.
- Saque lo que necesite para preparar una dosis y colóquelo sobre una superficie limpia:



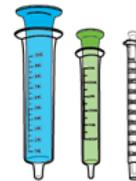
1 vaso dosificador
(abra la tapa del vaso
dosificador usando
la pestaña)



1 sobre de
Isentress granulado



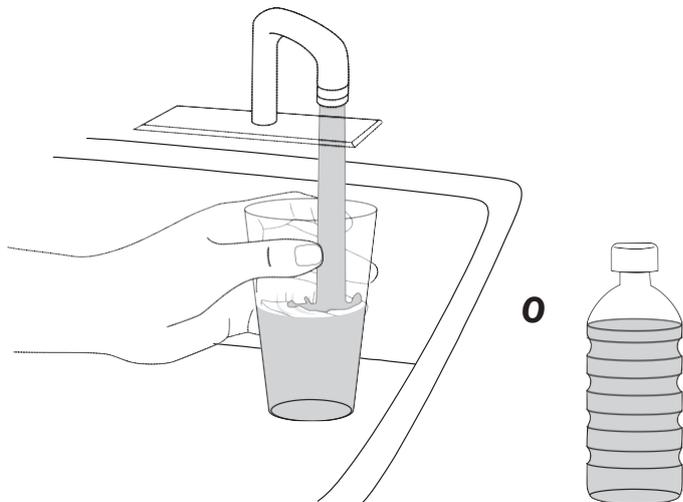
Un vaso
limpio



3 jeringas
(Tenga lista una de cada tamaño,
aunque solo necesite 1 o 2,
dependiendo
de la dosis)

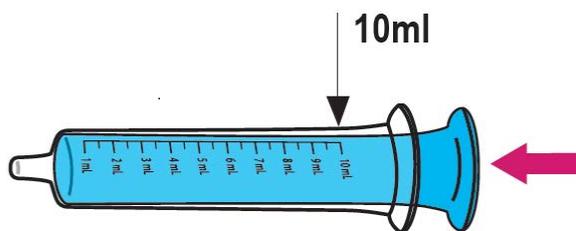
Paso 2. Llene un vaso con agua

Llene el vaso limpio con agua potable a temperatura ambiente procedente del grifo o usando agua embotellada.

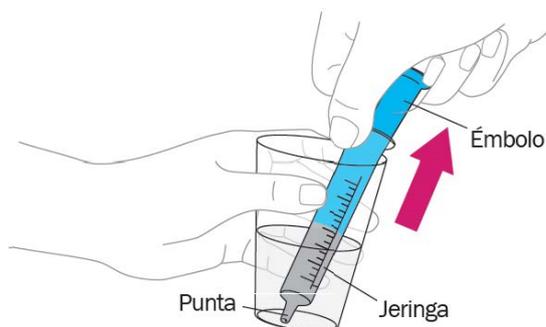


Paso 3. Llene la jeringa azul con agua

Empuje el émbolo de la jeringa azul hacia el interior de la jeringa hasta que haga tope.

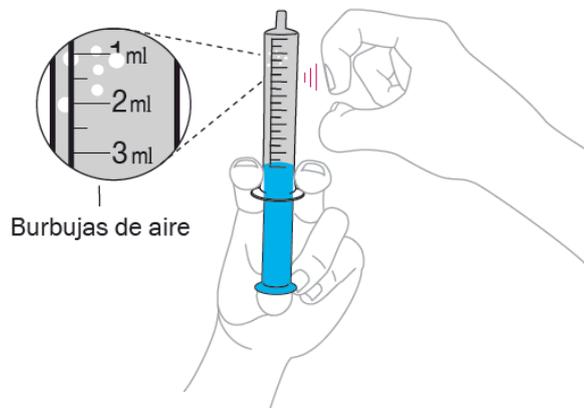


Coloque la punta de la jeringa en el vaso de agua. Tire hacia atrás del émbolo. Deténgase cuando llegue a la marca de 10 ml.

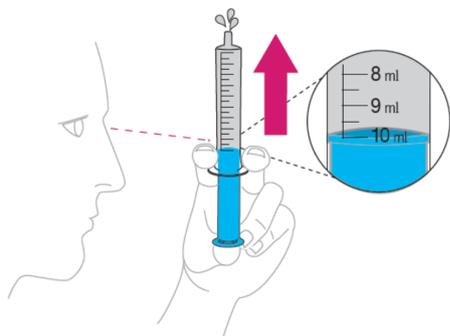


Paso 4. Comprobar si hay burbujas de aire

Sostenga la jeringa con la punta hacia arriba. Dele un toque con el dedo para desplazar cualquier burbuja de aire hacia arriba.

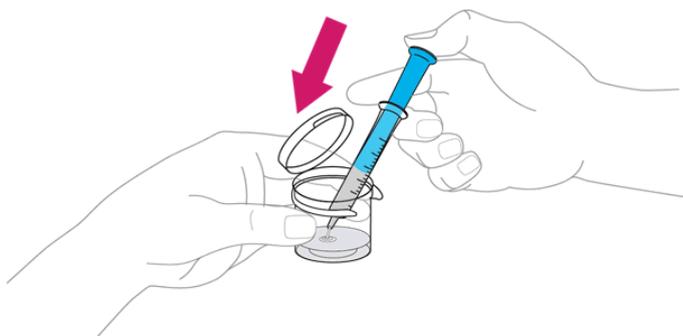


Lentamente empuje hacia arriba el émbolo para que salga el aire.



Vuelva a verificar la cantidad de agua en la jeringa. Si es inferior a 10 ml, vuelva a colocar la punta en el agua y vuelva a tirar del émbolo hasta que llegue a la marca de 10 ml.

Paso 5. Añada los 10 ml de agua al vaso dosificador

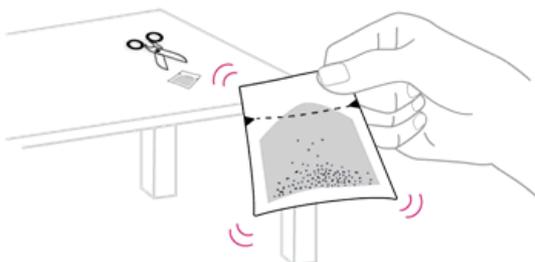


Paso 6. Añada Isentress al vaso dosificador

Nota para antes de añadir Isentress:

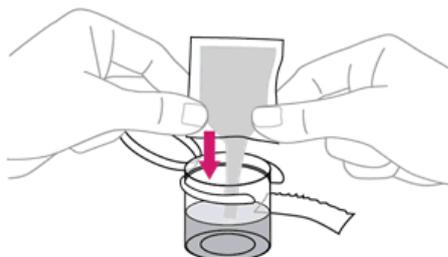
¡Asegúrese de que usted y su hijo estén preparados! Después de mezclar Isentress, úselo en los siguientes 30 minutos.

Deseche cualquier sobrante de Isentress después de administrar la dosis a su hijo.



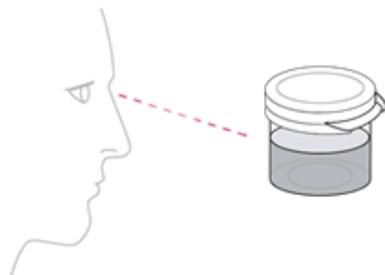
Rasgue o corte para abrir el sobre y añada todo el granulado al agua del vaso dosificador. Asegúrese que el sobre se queda completamente vacío.

Tome un sobre de ISENTRESS y agite el granulado hasta el fondo del sobre.



Paso 7. Mezcle Isentress y el agua

Ajuste la tapa del vaso dosificador cerrado.
Agite suavemente el vaso dosificador, durante 45 segundos, con un movimiento circular para mezclar el granulado y el agua. Usar un reloj o temporizador durante 45 segundos.
NO AGITAR la mezcla



Compruebe y asegúrese que el granulado esté mezclado.
Si no está mezclado, remuévalo un poco más.
La mezcla debe verse turbia.

Paso 8. Compruebe la dosis prescrita

Use la cantidad de dosis en “ml” prescrita por el médico.

Recuerde que la dosis puede variar cada vez que acuda al médico, así que asegúrese de tener toda la información reciente. ¡Asegúrese de acudir a todas sus citas médicas para que su hijo reciba la dosis correcta!

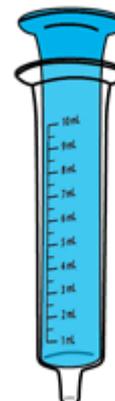
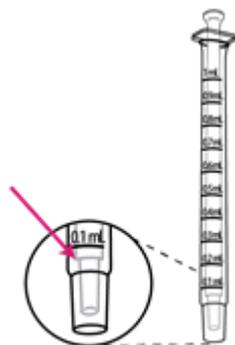
Paso 9. Elija la jeringa que necesita

Elija la jeringa correcta para la dosis de su hijo:

BLANCA
(1 ml)
Para 1 ml o menos

VERDE
(3 ml)
para 1,5 ml a 3 ml

AZUL
(10 ml)
para 3,5 ml a 10 ml



Mueva esta parte del émbolo hacia la marca correcta en la jeringa

Después, busque en el cilindro de la jeringa la marca de ml que coincida con la dosis de su hijo.

Paso 10. Mida la cantidad de Isentress

Empuje el émbolo hacia el interior del cilindro de la jeringa hasta que haga tope.



Ponga la punta de la jeringa en el vaso dosificador con el preparado de Isentress y tire hacia atrás del émbolo.



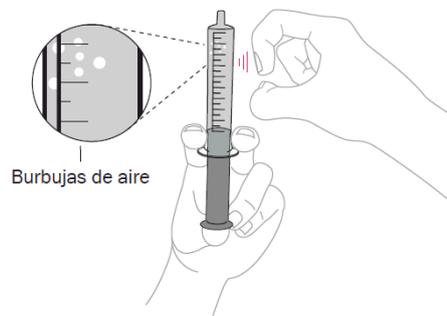
Deténgase cuando llegue a la línea que coincida con la dosis prescrita para su hijo.

IMPORTANTE:

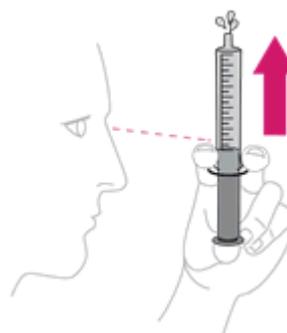
- La dosis de su hijo puede ser diferente a la que se muestra en esta figura.
- Por lo general, quedarán restos del preparado de Isentress en el vaso dosificador.

Paso 11. Comprobar si hay burbujas de aire

Sostenga la jeringa con la punta hacia arriba. Dele un toque con el dedo para mover cualquier burbuja de aire hacia arriba.



Lentamente empuje hacia arriba el émbolo para que salga el aire.



Vuelva a verificar la cantidad de Isentress en la jeringa.

Si es menor que la dosis prescrita, vuelva a colocar la punta en el vaso dosificador con el preparado de Isentress y tire hacia atrás del émbolo hasta que llegue a la marca de dosis correcta.

Paso 12. Administre Isentress a su bebé

Coloque la punta de la jeringa dentro de la boca de su hijo de tal forma que toque la mejilla izquierda o derecha.



Empuje lentamente el émbolo para administrar el preparado de Isentress. Si su hijo se queja, saque la punta de la jeringa de la boca y vuelva a intentarlo. Es importante que su hijo tome toda la dosis prescrita (es normal que quede algún resto en la punta de la jeringa).

IMPORTANTE: Si su hijo no toma toda la dosis prescrita o escupe parte de ella, contacte con su médico para saber qué hacer.

Paso 13. Limpieza

Vierta el sobrante del preparado de Isentress a la basura.
No lo vierta en el fregadero.

Retire los émbolos de las jeringas utilizadas.

Lave a mano las jeringas, los émbolos y el vaso dosificador con agua tibia y jabón para lavar platos. No lavar en el lavavajillas.

Enjuague con agua y seque al aire.
Ponga todo en un lugar limpio y seco.



¿Cómo debo conservar Isentress?

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
No abra los sobres de Isentress hasta que esté listo para preparar una dosis.

Asegúrese de acudir a sus citas médicas para que sepa siempre cuánto Isentress debe administrar.