



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-3656-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 18 de Abril de 2018

**Referencia:** 1-0047-0000-014921-17-4

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014921-17-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L. en representación de MERCK SHARP & DOHME CORP, solicita autorización para importar la nueva concentración RALTEGRAVIR 600 mg en la forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, para la especialidad medicinal denominada ISENTRESS, inscripto bajo el Certificado N° 54.412.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4°, 14° y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nros.:5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma MSD ARGENTINA S.R.L. en representación de MERCK SHARP & DOHME CORP. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración de RALTEGRAVIR 600 mg, el cual se denominará: ISENTRESS 600 en la forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, siendo su fórmula cualicuantitativa: RALTEGRAVIR (como RALTEGRAVIR POTÁSICO) 600 mg; excipientes: Croscarmelosa sódica 159,66 mg, Hipromelosa 2910 43,44 mg, Estearato de magnesio 15,75 mg, Celulosa microcristalina 179,6 mg, Opadry II 39K170005 Amarillo (lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro amarillo y óxido ferroso férrico / óxido de hierro negro) 26,0 mg, Cera carnauba 0,031 mg; que será elaborada de SINGAPUR - HOLANDA, siendo el establecimiento elaborador: MSD International GmbH (Singapore Branch), 70 Tuas West Drive, Singapur, 638414, Singapur; establecimiento elaborador alternativo: MSD International GmbH (Singapore Branch), 21 Tuas South Avenue 6, Singapur, 637766, Singapur; establecimiento acondicionador primario y secundario: MERCK SHARP & DOHME B.V., WAARDERWEG 39, HAARLEM, 2031 BN, HOLANDA.

ARTICULO 2º.- Dispónese que la importación, distribución y comercialización de la nueva concentración: RALTEGRAVIR 600 mg en la forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, en las presentaciones de venta por envase primario: 60 comprimidos recubiertos; presentaciones de venta por envase secundario: 1 botella conteniendo 60 comprimidos recubiertos; en su envase primario: BOTELLA HDPE DE 100 ml.

ARTICULO 3º.- Establécese que la condición de expendio de la nueva concentración autorizada por el Artículo 1º será de Venta Bajo Receta Archivada, que el período de vida útil es de 24 meses a partir de la fecha de elaboración, siendo su forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente (15° C - 30° C). Mantener el secante en el frasco para proteger contra la humedad.

ARTICULO 4º.- Acéptanse los proyectos de prospectos obrante en el documento IF-2018-09114872-APN-DERM#ANMAT, información para el paciente obrante en el documento IF-2018-09115333-APN-DERM#ANMAT, rótulo obrante en los documentos IF-2018-09114559-APN-DERM#ANMAT y IF-2018-09114248-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 5º.- Practíquese la atestación correspondiente indicando las autorizaciones de los Artículos 1º a 4º inclusive en el Certificado N° 54.412, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 6º.- Inscribase la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 7º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-014921-17-4

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.04.18 09:19:31 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica



## PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

**ISENTRESS® 600**

**Raltegravir 600 mg**

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

### FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene: Raltegravir\* (como sal potásica) 600 mg. Excipientes: Croscarmelosa sódica 159,66 mg; Hipromelosa 2910 43,44 mg; Estearato de magnesio 15,75 mg; Celulosa microcristalina 179,6 mg; Opadry® II 39K170005 Amarillo 26,0 mg; Cera carnauba 0,031 mg.

Composición OPADRY® 39K170005 Amarillo: lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro amarillo y óxido ferroso férrico/óxido de hierro negro

### Excipiente con efecto conocido

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

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

ISENTRESS 600 (Raltegravir) es un inhibidor de la integrasa, activo contra el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH-1), que bloquea la transferencia de cadenas virales.

Según Código ATC se clasifica como J05AX08 – Otros antivirales para uso sistémico de acción directa.

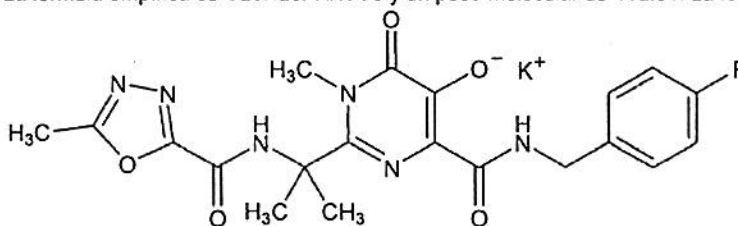
### INDICACIONES

ISENTRESS 600 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.

### DESCRIPCION

El nombre químico de raltegravir potásico es N-[(4-Fluorofenil)metil]-1,6-dihidro-5-hidroxi-1-metil-2-[1-metil-1-[[[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino]etil]-6-oxo-4-pirimidincarboxamida como sal monopotásica.

La fórmula empírica es C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub> y un peso molecular de 482.51. La fórmula estructural es:



### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Propiedades farmacodinámicas

##### 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<sub>95</sub>) 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 aislamientos clínicos primarios del VIH-1, entre ellos aislamientos de 5 subtipos no B y aislamientos resistentes a inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa. En un ensayo de infección monociclo, raltegravir inhibió la infección de 23 aislamientos del VIH que representaban 5 subtipos no B y 5 formas recombinantes circulantes con valores IC<sub>50</sub> que oscilaban desde 5 hasta 12 nM.



### Resistencia

La mayoría de los virus aislados de pacientes en los que ha fracasado raltegravir mostraron un elevado nivel de resistencia a raltegravir como consecuencia de la aparición de dos o más mutaciones. 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 redujeron la probabilidad de desarrollar resistencia fueron 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.

### 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<sub>máx</sub> de aproximadamente 3 horas después de su administración. El AUC y la C<sub>máx</sub> de raltegravir aumentan de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 1.600 mg. La C<sub>12 hr</sub> 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<sub>máx</sub> es escasa o nula y hay una ligera acumulación según la C<sub>12 hr</sub>. 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<sub>máx</sub> ~1,5 a 2 horas en el estado de ayuno y genera un pico de absorción más definido con una tendencia a una C<sub>máx</sub> 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 AUC<sub>0-24</sub> en el estado de equilibrio fue 53,7 h·µM, la C<sub>24</sub> fue 75,6 nM, y la mediana de T<sub>máx</sub> 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<sub>12 hr</sub> de raltegravir fue 66 % superior y la C<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> aproximadamente 2 veces y aumentó la C<sub>12 hr</sub> en 4,1 veces. La administración de raltegravir tras una comida baja en grasas redujo el AUC y la C<sub>máx</sub> en un 46 % y un 52 %, respectivamente; la C<sub>12 hr</sub> 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<sub>0-últ.</sub>, una disminución del 52% de la C<sub>máx</sub> y una disminución del 16% de la C<sub>24hr</sub>. La administración de una comida rica en grasas provocó un aumento del 1,9% del AUC<sub>0-últ.</sub>, un descenso del 28% de la C<sub>máx</sub> y una disminución del 12% de la C<sub>24 hr</sub>.



En conjunto, se observó una considerable variabilidad en la farmacocinética de raltegravir. Para la C<sub>12</sub> 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 ( $\mu$ M).

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 radiativamente, 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<sub>12</sub> 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<sub>máx</sub> y de un 188 % de aumento en la C<sub>12</sub>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 siguiente 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 Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir en el ensayo IMPAACT P1066 siguiendo las recomendaciones de Dosis

Peso corporal	Formulación	Dosis	N*	Media geométrica (%CV†) AUC <sub>0-12hr</sub> ( $\mu$ M•hr)	Media geométrica (%CV†) C <sub>12hr</sub> (nM)

≥ 25 kg	Comprimidos recubiertos	400 mg dos veces al día	18	14.1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Comprimidos masticables	Posología en función del peso, ver la posología para el comprimido masticable	9	22.1 (36 %)	113 (80 %)
11 a menos de 25 kg	Comprimidos masticables	Posología en función del peso, ver la posología para el comprimido masticable	13	18.6 (68 %)	82 (123 %)
3 a menos de 20 kg	Suspensión oral	Posología en función del peso, ver la posología para la suspensión oral	19	24.5 (43 %)	113 (69 %)
* Número de pacientes para los que hay resultados de farmacocinética intensiva con la dosis final recomendada.					
† Coeficiente de variación geométrico.					

La farmacocinética de raltegravir en lactantes menores de 4 semanas de edad no se ha establecido.

#### *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 protocolo 292 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. 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. 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.

#### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

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



ISENTRESS 600 se debe usar en combinación con otros antirretrovirales (ARVs) activos.

#### *Adultos y pacientes pediátricos*

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 comprimidos recubiertos de 400 mg, en comprimidos masticables para niños que pesen al menos 11 kg y en formulación de granulado para suspensión oral para lactantes a partir de las 4 semanas de edad y que pesen al menos 3 kg y hasta menos de 20 kg.

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. 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. 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

#### *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 600 se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de raltegravir en lactantes menores de 4 semanas de edad. No se dispone de datos.

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

#### Forma de administración

Vía oral.

ISENTRESS 600 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.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### **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 ARVs activos para reducir al mínimo el potencial de fracaso virológico y el desarrollo de resistencia





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 disoproxil 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.

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 (TARV) 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 TARV. 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) 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.

#### 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.

#### 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.

#### 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 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

#### 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 erupciones cutáneas, 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 cutánea grave o erupción cutánea 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 cutánea grave, puede desencadenar una reacción potencialmente mortal.

#### Erupción cutánea

La aparición de erupción cutánea 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.

#### Lactosa

Los comprimidos recubiertos de ISENTRESS 600 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.

#### **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 farmacológicas realizados con raltegravir 400 mg dos veces al día, raltegravir no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de etravirina, maraviroc, tenofovir disoproxil 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, rifabutin, 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<sub>min</sub>=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 siguiente se muestran todos los datos de los estudios de interacciones disponibles junto con las recomendaciones respecto a la administración simultánea.

**Tabla Datos de interacción farmacocinética**

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
<b>ANTIRRETROVIRALES</b>		
<i>Inhibidores de la proteasa (IP)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑41 % AUC de raltegravir ↑77 % C <sub>12 hr</sub> de raltegravir ↑24 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (inhibición de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir. (400 mg dos veces al día)



<b>atazanavir</b> (raltegravir 1.200 mg dosis única)	↑ 67 % AUC de raltegravir ↑ 26 % C <sub>24</sub> hr de raltegravir ↑ 16 % C <sub>máx</sub> de raltegravir (inhibición de la UGT1A1)	No se recomienda la administración simultánea de raltegravir (1.200 mg una vez al día).
<b>tipranavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓ 24 % AUC de raltegravir ↓ 55 % C <sub>12</sub> hr de raltegravir ↓ 18 % C <sub>máx</sub> 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)
<b>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)</b>		
<b>efavirenz</b> (raltegravir 400 mg dosis única)	↓ 36 % AUC de raltegravir ↓ 21 % C <sub>12</sub> hr de raltegravir ↓ 36 % C <sub>máx</sub> 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).
<b>efavirenz</b> (raltegravir 1.200 mg dosis única)	↓ 14 % AUC de raltegravir ↓ 6 % C <sub>24</sub> hr de raltegravir ↓ 9 % C <sub>máx</sub> de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	
<b>etravirina</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓ 10 % AUC de raltegravir ↓ 34 % C <sub>12</sub> hr de raltegravir ↓ 11 % C <sub>máx</sub> de raltegravir (inducción de UGT1A1) ↑ 10 % AUC de etravirina ↑ 17 % C <sub>12</sub> hr de etravirina ↑ 4 % C <sub>máx</sub> 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.
<b>Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI)</b>		
<b>tenofovir disoproxilo fumarato</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑ 49 % AUC de raltegravir ↑ 3 % C <sub>12</sub> hr de raltegravir ↑ 64 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (mecanismo de interacción desconocido)  ↓ 10 % AUC de tenofovir ↓ 13 % C <sub>24</sub> hr de tenofovir ↓ 23 % C <sub>máx</sub> 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.
<b>emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato</b> (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)	
<b>Inhibidores del CCR5</b>		

<b>maraviroc</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓ 37 % AUC de raltegravir ↓ 28 % C <sub>12</sub> hr de raltegravir ↓ 33 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (mecanismo de interacción desconocido)  ↓ 14 % AUC de maraviroc ↓ 10 % C <sub>12</sub> hr de maraviroc ↓ 21 % C <sub>máx</sub> 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

##### Inhibidores de la proteasa NS3/4A (IP)

<b>boceprevir</b> (raltegravir 400 mg dosis única)	↑ 4 % AUC de raltegravir ↓ 25 % C <sub>12</sub> hr de raltegravir ↑ 11 % C <sub>máx</sub> de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido)  (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

##### Antimicobacterianos

<b>rifampicina</b> (raltegravir 400 mg dosis única)	↓ 40 % AUC de raltegravir ↓ 61 % C <sub>12</sub> hr de raltegravir ↓ 38 % C <sub>máx</sub> de raltegravir (inducción de la UGT1A1)  Extrapolado del estudio de 400 mg dos veces al día	La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Si la administración simultánea con rifampicina es inevitable, se puede considerar duplicar la dosis de raltegravir. No se recomienda la administración simultánea de raltegravir (1.200 mg una vez al día).
--	---	--

#### SEDANTES

<b>midazolam</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓ 8 % AUC de midazolam ↑ 3 % C <sub>máx</sub> 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.
---	---	---

#### 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<sub>12</sub> hr de raltegravir ↓44 % C<sub>máx</sub> de raltegravir</p> <p><u>2 horas antes de la toma de raltegravir</u> ↓51 % AUC de raltegravir ↓56 % C<sub>12</sub> hr de raltegravir ↓51 % C<sub>máx</sub> de raltegravir</p> <p><u>2 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓30 % AUC de raltegravir ↓57 % C<sub>12</sub> hr de raltegravir ↓24 % C<sub>máx</sub> de raltegravir</p> <p><u>6 horas antes de la toma de raltegravir</u> ↓13 % AUC de raltegravir ↓50 % C<sub>12</sub> hr de raltegravir ↓10 % C<sub>máx</sub> de raltegravir</p> <p><u>6 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓11 % AUC de raltegravir ↓49 % C<sub>12</sub> hr de raltegravir ↓10 % C<sub>máx</sub> de raltegravir (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<sub>24</sub> hr de raltegravir ↓14 % C<sub>máx</sub> de raltegravir (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<sub>12</sub> hr de raltegravir ↓52 % C<sub>máx</sub> de raltegravir</p> <p>(quelación de cationes metálicos)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día)</p>
<p>Antiácido que contiene carbonato de calcio (raltegravir 1.200 mg dosis única)</p>	<p>↓72 % AUC de raltegravir ↓48 % C<sub>24</sub> hr de raltegravir ↓74 % C<sub>máx</sub> de raltegravir</p> <p><u>12 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓10 % AUC de raltegravir ↓57 % C<sub>24</sub> hr de raltegravir ↓2 % C<sub>máx</sub> de raltegravir (quelación de iones metálicos)</p>	<p>No se recomienda la administración simultánea de raltegravir (1.200 mg una vez al día).</p>

**ANTAGONISTAS H2 E INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES**

<b>omeprazol</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑37 % AUC de raltegravir ↑24 % C <sub>12</sub> hr de raltegravir ↑51 % C <sub>máx</sub> 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)
<b>famotidina</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑44 % AUC de raltegravir ↑6 % C <sub>12</sub> hr de raltegravir ↑60 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (aumento de la solubilidad)	
<b>medicamentos modificadores del pH gástrico:</b> inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol), antagonistas H <sub>2</sub> (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**

<b>Etinilestradiol</b> <b>Norelgestromina</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓ 2 % AUC de etinilestradiol ↑ 6 % C <sub>máx</sub> de etinilestradiol ↑ 14 % AUC de norelgestromina ↑ 29 % C <sub>máx</sub> 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).
---	--	--

**ANALGÉSICOS OPIOIDES**

<b>metadona</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↔AUC de metadona ↔C <sub>máx</sub> 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.
--	---	---

**FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**
**Embarazo**

No hay datos relativos al uso de raltegravir 1.200 mg una vez al día en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No se recomienda utilizar raltegravir 1.200 mg una vez al día 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.

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.

#### **EFFECTOS 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.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

##### **Resumen del perfil de seguridad**

El perfil de seguridad de raltegravir se estableció en dos estudios clínicos aleatorizados de Fase III en pacientes adultos tratados previamente y dos estudios clínicos aleatorizados de Fase III en pacientes adultos no tratados previamente. También han contribuido al perfil de seguridad de raltegravir los datos de los estudios de seguridad posteriores a la autorización y las notificaciones espontáneas.

En pacientes tratados previamente los dos estudios clínicos utilizaban la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día en combinación con TBO en 462 pacientes, en comparación con los obtenidos en 237 pacientes que recibieron placebo en combinación con TBO. Durante el tratamiento en doble ciego, el período total de seguimiento fue de 708 pacientes-año en el grupo que recibió raltegravir 400 mg dos veces al día y de 244 pacientes-año en el grupo que recibió placebo.

En los pacientes no tratados previamente, un estudio utilizó la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día en combinación con una dosis fija de emtricitabina 200 mg (+) tenofovir disoproxilo fumarato 245 mg en 281 pacientes, en comparación con 282 pacientes que tomaron efavirenz (EFV) 600 mg (al acostarse) en combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxilo fumarato.

Durante el tratamiento en doble ciego, el período total de seguimiento fue de 1.104 pacientes-año en el grupo que recibió raltegravir 400 mg dos veces al día y 1.036 pacientes-año en el grupo que recibió efavirenz 600 mg al acostarse. El segundo estudio evaluó raltegravir en 797 pacientes infectados por el VIH-1 no tratados previamente, comparando 531 pacientes que tomaron raltegravir 1.200 mg una vez al día con 266 pacientes que tomaron raltegravir 400 mg dos veces al día, cada uno en combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxilo fumarato. El seguimiento total para los pacientes tratados con raltegravir 1.200 mg una vez al día fue de 515,6 pacientes-año y en el caso de raltegravir 400 mg dos veces al día fue de 257,7 pacientes-año.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron cefalea, náuseas y dolor abdominal, que se producen en un 5% o mayor. Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia fueron el síndrome de reconstitución inmune y la erupción cutánea grave. La rabdomiólisis resultó una reacción adversa grave notificada con poca frecuencia en el uso poscomercialización de raltegravir 400 mg dos veces al día.

En el análisis agrupado de los pacientes tratados previamente, las tasas de suspensiones del tratamiento por reacciones adversas fueron del 3,9 % en los pacientes que recibieron raltegravir + TBO y del 4,6 % en los pacientes que recibieron placebo + TBO. Las tasas de suspensiones del tratamiento en los pacientes no tratados previamente por reacciones adversas fueron 5,0 % en pacientes que recibieron raltegravir + emtricitabina (+) tenofovir disoproxilo fumarato y 10,0 % en los pacientes que recibieron efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir disoproxilo fumarato.

##### **Tabla de reacciones adversas**

Las reacciones adversas consideradas por los investigadores causalmente relacionadas con raltegravir (solo o en combinación con otro ARV), 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 herpes virus, 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, pesadillas, 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	disfonia, epistaxis, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	hepatitis, esteatosis hepática, hepatitis alcohólica, fallo hepático

MSD Argentina S.R.L.  
José Neroni  
Anodema

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes  Poco frecuentes	erupción cutánea  acné, alopecia, dermatitis acneiforme, sequedad de piel, eritema, lipoatrofia facial, hiperhidrosis, lipoatrofia, lipodistrofia adquirida, lipohipertrofia, sudores nocturnos, prurigo, prurito, prurito generalizado, erupción cutánea macular, erupción cutánea maculo-papular, erupción cutánea prurítica, lesión cutánea, urticaria, xeroderma, síndrome de Stevens Johnson, erupción cutánea 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

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.





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.

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); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento

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 cutánea 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 cutánea considerada por el investigador como relacionada con el medicamento se produjo en tasas similares. Las tasas de exposición ajustada de erupción cutánea (todas las causas) fueron 10,9; 4,2 y 3,8 por 100 pacientes-año (PYR) respectivamente; y para la erupción cutánea relacionada con el medicamento fueron 2,4; 1,1 y 2,3 por 100 PYR respectivamente. Las erupciones cutáneas observadas en los ensayos clínicos fueron de gravedad leve a moderada y no hubo que interrumpir el tratamiento

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

En los estudios de Fase III de raltegravir, se permitió incluir a pacientes que tenían co-infección crónica (pero no aguda) activa con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C, siempre y cuando los resultados de las pruebas de la función hepática basal no fueran más de 5 veces mayores que el límite superior de la normalidad. En los estudios realizados en pacientes tratados previamente, BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 (protocolo 018 y protocolo 019), el 16% de todos los pacientes (114/699) estaban co-infectados; en los estudios realizados en pacientes no tratados previamente, STARTMRK (protocolo 021) y ONCEMRK (protocolo 292), el 6% (34/563) y el 2,9% (23/797), respectivamente, estaban co-infectados. 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 con co-infección con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C para ambos grupos de tratamientos.

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 comprimidos no se ha estudiado en pacientes pediátricos

#### *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. 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 cutánea 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.

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 cutánea alérgica grave de grado 3 relacionada con el medicamento que condujo a la suspensión del tratamiento.

#### ESTUDIOS CLINICOS

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 48 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, en 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. Para 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 siguiente.

Tabla Resultados de eficacia en las semanas 48 y 96

Estudios BENCHMRK 1 y 2	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)
<b>Porcentaje de ARN del VIH &lt; 400 copias/ml (IC 95%)</b>				
Todos los pacientes†	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
<b>Características basales‡</b>				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
ARN del VIH ≤ 100.000 copias/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm3	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
Recuento de CD4 > 50 y ≤ 200 células/mm3	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
Recuento de CD4 > 200 células/mm3	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
<b>Puntuación de sensibilidad (PSG)§</b>				
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)
<b>Porcentaje de ARN del VIH &lt; 50 copias/ml (IC 95%)</b>				
Todos los pacientes†	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)

<b>Características basales†</b>				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
ARN del VIH ≤ 100.000 copias/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm3	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
Recuento de CD4 > 50 y ≤ 200 células/mm3	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
Recuento de CD4 > 200 células/mm3	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
<b>Puntuación de sensibilidad (PSG)§</b>				
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)
<b>Cambio medio en el recuento de células CD4 (IC 95%), células/mm3</b>				
Todos los pacientes†	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
<b>Características basales‡</b>				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
ARN del VIH ≤ 100.000 copias/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm3	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
Recuento de CD4 > 50 y ≤ 200 células/mm3	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
Recuento de CD4 > 200 células/mm3	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
<b>Puntuación de sensibilidad (PSG)§</b>				
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 y 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).

*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 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 ( $\leq 50.000$  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 alcanzó 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 a continuación.

**Tabla Resultado de eficacia en las semanas 48 y 240**

Estudios STARTMRK	48 semanas		240 semanas	
Parámetro	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)
<b>Porcentaje de ARN del VIH &lt; 50 copias/ml (IC 95%)</b>				
Todos los pacientes†	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
<b>Características basales‡</b>				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
ARN del VIH ≤ 100.000 copias/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm <sup>3</sup>	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
Recuento de CD4 > 50 y ≤ 200 células/mm <sup>3</sup>	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
Recuento de CD4 > 200 células/mm <sup>3</sup>	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)
Subtipo viral Clado no B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
<b>Cambio medio en el recuento de células CD4 (IC 95%), células/mm<sup>3</sup></b>				
Todos los pacientes†	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
<b>Características basales‡</b>				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
ARN del VIH ≤ 100.000 copias/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm <sup>3</sup>	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
Recuento de CD4 > 50 y ≤ 200 células/mm <sup>3</sup>	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
Recuento de CD4 > 200 células/mm <sup>3</sup>	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)
Subtipo viral 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) 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 ( $\leq$  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 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 Tabla siguiente se recogen los resultados de la semana 48 del estudio ONCEMRK.

**Tabla Resultado de eficacia en la semana 48**

Estudio ONCEMRK	48 semanas	
Parámetro	Raltegravir 600 mg (1.200 mg una vez al día) (N = 531)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 266)
<b>Porcentaje del ARN del VIH &lt; 40 copias/ml (IC del 95 %)</b>		
Todos los pacientes†	88.9 (85.9, 91.4)	88.3 (83.9, 91.9)
<b>Característica basal‡</b>		
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	86.7 (80.0, 91.8)	83.8 (73.4, 91.3)
ARN del VIH $\leq$ 100.000 copias/ml	97.2 (94.9, 98.7)	97.7 (94.3, 99.4)
Recuento CD4 $\leq$ 200 células/mm <sup>3</sup>	85.1 (74.3, 92.6)	87.9 (71.8, 96.6)
Recuento CD4 > 200 células/mm <sup>3</sup>	95.6 (93.2, 97.3)	94.5 (90.6, 97.1)
Subtipo viral Clado B	94.6 (91.4, 96.8)	93.7 (89.0, 96.8)
Subtipo viral Clado no B	93.6 (89.1, 96.6)	93.2 (84.9, 97.8)
<b>Media del cambio en linfocitos CD4 (IC del 95 %), células/mm<sup>3</sup></b>		
Todos los pacientes†	232 (215, 249)	234 (213, 255)
<b>Característica basal‡</b>		
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	276 (245, 308)	256 (218, 294)
ARN del VIH $\leq$ 100.000 copias/ml	214 (194, 235)	225 (199, 251)
Recuento CD4 $\leq$ 200 células/mm <sup>3</sup>	209 (176, 243)	209 (172, 245)
Recuento CD4 > 200 células/mm <sup>3</sup>	235 (216, 255)	238 (214, 262)
Subtipo viral Clado B	232 (209, 254)	240 (213, 266)
Subtipo viral Clado no B	233 (205, 261)	226 (191, 261)

† 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% correspondientes.

‡ Para los análisis por factores pronósticos, los fracasos virológicos fueron arrastrados para porcentajes <40 copias/ml. Para los cambios medios en el recuento de células 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 disoproxilo fumarato.

**DATOS PRECLÍNICOS DE 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 considerados 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 en crías de rata 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 1.200 mg una vez al día según el AUC<sub>0-24</sub> 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 1.200 mg una vez al día según el AUC<sub>0-24</sub> hr. En conejos no se observaron resultados similares.

#### **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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - (011) 4962-6666/2247; 0800-444-8694

Hospital A. Posadas - (011) 4654-6648/4658-7777

#### **PRESENTACIONES**

ISENTRESS 600 se presenta en envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente (15 °C - 30 °C). Mantener el secante en el frasco para proteger contra la humedad.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.412

Directora Técnica: Cristina B. Wiege -- Farmacéutica.

Fabricado por:

MSD International GmbH (Singapore Branch), 70 Tuas West Drive, Singapur. 638414, Singapur

MSD International GmbH (Singapore Branch), 21 Tuas South Avenue 6, Singapur, 637766. Singapur.



Acondicionado primaria y secundariamente por: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Haarlem, 2031 BN Holanda.



Importado y comercializado en Argentina por: MSD Argentina S.R.L., Cazadores de Coquimbo 2841/57 Piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Última revisión ANMAT:

**MK0518-ARG-2017-016269**





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-09114872-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 1 de Marzo de 2018

**Referencia:** 14921-17-4 PROSPECTO ISENTRESS 54412

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.03.01 16:04:54 -03'00'

Analía Claudia Sabattini  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.03.01 16:04:57 -03'00'



**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**ISENTRESS® 600**  
**Raltegravir 600 mg**  
Comprimidos recubiertos – Vía oral  
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

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 600, 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 perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**Contenido del prospecto**

1. Qué es ISENTRESS 600 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ISENTRESS 600
3. Cómo tomar ISENTRESS 600
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ISENTRESS 600
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es ISENTRESS y para qué se utiliza**

**Qué es ISENTRESS 600**

ISENTRESS 600 contiene el principio activo raltegravir. ISENTRESS 600 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 600**

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 600 impide que esta enzima realice su función. Cuando se utiliza con otros medicamentos, ISENTRESS 600 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 600**

ISENTRESS 600 comprimidos recubiertos 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 600 para que le ayude a controlar la infección por el VIH que padece.

**2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ISENTRESS 600**

**No tome ISENTRESS 600:**

- Si es alérgico a raltegravir o a alguno de los demás componentes de este medicamento

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar ISENTRESS 600.

Recuerde que ISENTRESS 600 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 cutánea. Se han comunicado reacciones cutáneas graves y potencialmente mortales y reacciones alérgicas en algunos pacientes que toman este medicamento.

#### Niños y adolescentes

No se debe usar ISENTRESS en lactantes menores de 4 semanas de edad.

#### 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.

#### **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 600 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 periodo 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 600 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 600**

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 600 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 600 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - (011) 4962-6666/2247; 0800-444-8694

Hospital A. Posadas - (011) 4654-6648/4658-777

#### **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 600

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 600, 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 cutánea 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 cutánea (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

#### 5. Conservación de ISENTRESS 600

Conservar a temperatura ambiente (15 ° C-30 ° C). Mantener el secante en el frasco para proteger contra la humedad.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.

#### 6. Contenido del envase e información adicional

##### Composición de ISENTRESS 600

El principio activo es raltegravir. Cada comprimido recubierto contiene 600 mg de raltegravir (potásico).

Además, ISENTRESS 600 contiene los siguientes ingredientes inactivos: Croscarmelosa sódica 159,66 mg, Hipromelosa 2910 43,44 mg, Estearato de magnesio 15,75 mg, Celulosa microcristalina 179,6 mg, Opadry ® II 39K170005 Amarillo 26,0 mg; Cera carnauba 0,031 mg

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA**

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.412

Directora Técnica: Cristina B. Wiege - Farmacéutica





Fabricado por:

**MSD International GmbH (Singapore Branch)**, 70 Tuas West Drive, Singapur, 638414, Singapur  
**MSD International GmbH (Singapore Branch)**, 21 Tuas South Avenue 6, Singapur, 637766, Singapur.

Acondicionado primaria y secundariamente por: **Merck Sharp & Dohme B.V.**, Waarderweg 39, Haarlem, 2031 BN, Holanda.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 Piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?

Este prospecto se revisó por última vez en:

**MK0518-ARG-2017-016269**

MSD Argentina S.R.L.  
Eze Nerone  
Moderador





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-09115333-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 1 de Marzo de 2018

**Referencia:** 14921-17-4 INFORMACIÓN PACIENTE ISENTRESS 54412

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.03.01 16:06:10 -03'00'

Analia Claudia Sabattini  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.03.01 16:06:10 -03'00'



**PROYECTO DE RÓTULO (ESTUCHE)**

**Isentress® 600**

**Raltegravir 600 mg**

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**FÓRMULA:** Cada comprimido recubierto contiene: **Raltegravir (como sal potásica) 600 mg.** Excipientes: Croscarmelosa sódica 159,66 mg; Hipromelosa 2910 43,44 mg; Estearato de magnesio 15,75 mg; Celulosa microcristalina 179,6 mg; Opadry® II 39K170005 Amarillo 26,0 mg; Cera carnauba 0,031 mg.

Composición OPADRY® II 39K170005 Amarillo: lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro amarillo y óxido ferroso férrico/óxido de hierro negro

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** Ver prospecto adjunto.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:** Conservar a temperatura ambiente (15 ° C-30 ° C). Mantener el secante en el frasco para proteger contra la humedad.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.412  
Directora Técnica: Cristina B. Wiese - Farmacéutica

Fabricado por:

MSD International GmbH (Singapore Branch), 70 Tuas West Drive, Singapur, 638414, Singapur

MSD International GmbH (Singapur Branch), 21 Tuas South Avenue 6, Singapur, 637766, Singapur.

Acondicionado primaria y secundariamente por: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Haarlem, 2031 BN, Holanda.

Importado y comercializado en Argentina por: MSD Argentina S.R.L., Cazadores de Coquimbo 2841/57 Piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Lote:

Vto.:

MSD Argentina S.R.L.  
José Néron  
Apoderado

MSD Argentina S.R.L.  
Farm. Sebastian Dario Goldenthal  
CO.DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-09114559-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 1 de Marzo de 2018.

**Referencia:** 14921-17-4 RÓTULO (ESTUCHE) ISENTRESS 54412

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.03.01 16:03:59 -03'00'

Analia Claudia Sabattini  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.03.01 16:04:00 -03'00'



PROYECTO DE RÓTULO (ETIQUETA)  
Isentress® 600  
Raltegravir 600 mg  
Comprimidos recubiertos – Vía oral  
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**FÓRMULA:** Cada comprimido recubierto contiene: Raltegravir (como sal potásica) 600 mg. Excipientes: c.s.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:** Conservar a temperatura ambiente (15 ° C-30 ° C).  
Mantener el secante en el frasco para proteger contra la humedad.

Lote:

Vto.:

MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Aprobado

MSD Argentina S.R.L.  
Farm. Sebastian Dario Goldentul  
CO.DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-09114248-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 1 de Marzo de 2018

**Referencia:** 14921-17-4 RÓTULO (ETIQUETA) ISENTRESS 54412

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.03.01 16:03:03 -03'00'

Analia Claudia Sabattini  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.03.01 16:03:05 -03'00'