



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

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-0000-014855-17-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014855-17-7 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., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ISENTRESS / RALTEGRAVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – COMPRIMIDOS MASTICABLES – GRANULOS PARA SUSPENSION ORAL / RALTEGRAVIR 400 mg – RALTEGRAVIR 25 Y 100 mg – RALTEGRAVIR (COMO RALTEGRAVIR POTASICO) 100 mg; aprobada por Certificado N° 54.412

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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 de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MSD ARGENTINA S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ISENTRESS / RALTEGRAVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – COMPRIMIDOS MASTICABLES – GRANULOS PARA SUSPENSION ORAL / RALTEGRAVIR 400 mg – RALTEGRAVIR 25 Y 100 mg – RALTEGRAVIR (COMO RALTEGRAVIR POTASICO) 100 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-07003931-APN-DERM#ANMAT (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS), el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-07004161-APN-DERM#ANMAT (COMPRIMIDOS MASTIBCABLES), el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-07003699-APN-DERM#ANMAT (GRANULOS PARA SUSPENSION ORAL) e información para el paciente obrante en el documento IF2018-07002866-APN-DERM#ANMAT (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS), información para el paciente obrante en el documento IF-2018-07003437-APN-DERM#ANMAT (COMPRIMIDOS MASTICABLES) e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-07002319-APN-DERM#ANMAT (GRANULOS PARA SUSPENSION ORAL).

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.412, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014855-17-7

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR
ISENTRESS®
Raltegravir 400 mg
Comprimidos recubiertos – Vía oral
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

ISENTRESS comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene: Raltegravir * (como sal potásica) 400,0 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 169,4 mg; Lactosa monohidrato 26,06 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 69,5 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 43,44 mg; Polietilenpolipropilenglicol (Poloxamer 407) 104,3 mg; Estearil fumarato de sodio 8,69 mg; Estearato de magnesio 13,03 mg; OPADRY II Rosa (85F94224) 26,06 mg.

* Libre de fenol

ACCIÓN TERAPÉUTICA

ISENTRESS (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.

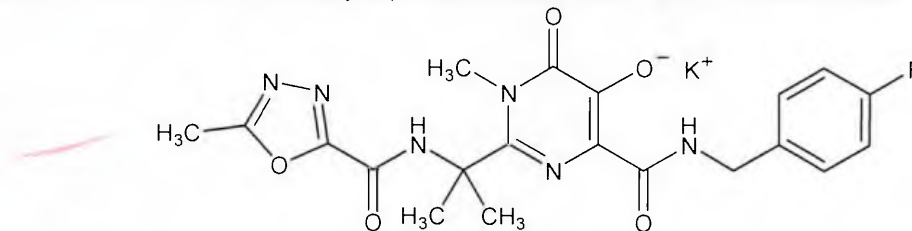
INDICACIONES

ISENTRESS 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, adolescentes, niños y lactantes a partir de 4 semanas de edad

DESCRIPCIÓN

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 C₂₀H₂₀FN₆O₅ y un peso molecular de 482.51. La fórmula estructural es:



PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

Actividad antiviral in vitro

Raltegravir en concentraciones de 31 ± 20 nM inhibió en un 95% (IC95) la replicación del VIH-1 (relativo a un cultivo infectado por virus no tratado) en cultivos de linfocitos T humanos infectados por la variante H9IIIB del VIH-1 adaptada a la línea celular. Además, raltegravir inhibió la replicación viral en cultivos de monocitos humanos de sangre periférica activados por mitógenos e infectados por diversos 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 IC50 que oscilaban desde 5 hasta 12 nM.

Resistencia

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

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_{máx} de aproximadamente 3 horas después de su administración. El AUC y la C_{máx} de raltegravir aumentan de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 1.600 mg. La C_{12 hr} de raltegravir aumenta de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 800 mg y aumenta de forma ligeramente menos proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 1.600 mg. No se ha establecido la proporcionalidad de la dosis en pacientes.

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

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

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

Distribución

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

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

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

Biotransformación y excreción

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

preclínicos. En la orina se detectaron dos compuestos, raltegravir y raltegravir-glucurónido, los cuales representaron aproximadamente el 9 % y el 23 % de la dosis, respectivamente. El principal compuesto en la circulación sanguínea fue raltegravir y representó aproximadamente el 70 % de la radiactividad total; el resto de radiactividad en el plasma estaba en forma de raltegravir-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 C12 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_{máx} y de un 188 % de aumento en la C_{12hr} 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†) AUC0-12hr (µM•h)	Media geométrica (%CV†) C12hr (nM)
≥ 25 kg	Comprimido recubierto	400 mg dos veces al día	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Comprimido masticable	Posología en función del peso, ver las tablas de posología para el comprimido masticable	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
De 11 a menos de 25 kg	Comprimido masticable	Posología en función del peso, ver las tablas de posología para el comprimido masticable	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
De 3 a menos de 20 kg	Suspensión oral	Posología en función del peso, ver la tabla de posología del granulado para suspensión oral	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)

*Número de pacientes para los que hay resultados de farmacocinética intensiva con la dosis final recomendada.

†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 (19 a 84 años, donde un número pequeño de pacientes era mayor de 65 años).

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balónas
CO-DIRECTOR TÉCNICO
AFIDERADO



Sexo, raza e IMC

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

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

Adultos

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

Niños y adolescentes

Si pesan al menos 25 kg, la dosis recomendada es de 400 mg (un comprimido) dos veces al día. Si no pueden tragar un comprimido, considerar el uso del comprimido masticable.

Formulaciones y concentraciones adicionales disponibles

ISENTRESS también está disponible en una formulación en comprimido masticable para niños que pesen al menos 11 kg y en formulación en 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. Para obtener más información sobre la posología, consultar los prospectos del comprimido masticable y del granulado para suspensión oral.

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. 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 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.

Forma de administración

Vía oral.

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

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



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

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

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

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 TARC. Algunos ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focales y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (antes conocido como *Pneumocystis carinii*). Se deben evaluar todos los síntomas inflamatorios y se debe instaurar un tratamiento cuando sea necesario.

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



Antiácidos

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

Rifampicina

Raltegravir se debe usar con precaución cuando se administre simultáneamente con inductores potentes de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ej., rifampicina). La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir; se desconoce el impacto sobre la eficacia de raltegravir. Sin embargo, si la administración simultánea con rifampicina es inevitable, se puede considerar duplicar la dosis de raltegravir en adultos. No existen datos acerca de cómo administrar simultáneamente raltegravir con rifampicina en pacientes menores de 18 años.

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

En algunos estudios, la administración simultánea de raltegravir con darunavir produjo un descenso moderado de las concentraciones plasmáticas de darunavir; se desconoce el mecanismo de este efecto.

Sin embargo, el efecto de raltegravir sobre las concentraciones plasmáticas de darunavir no parece ser clínicamente significativo.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de raltegravir

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

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

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

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

Todos los estudios de interacción fueron realizados en adultos.

Tabla Datos de interacción farmacocinética

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

tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓24 % AUC de raltegravir ↓55 % C ₁₂ hr de raltegravir ↓18 % C _{máx} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg dosis única)	↓36 % AUC de raltegravir ↓21 % C ₁₂ hr de raltegravir ↓36 % C _{máx} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
etravirina (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓10 % AUC de raltegravir ↓34 % C ₁₂ hr de raltegravir ↓11 % C _{máx} de raltegravir (inducción de UGT1A1) ↑10 % AUC de etravirina ↑17 % C ₁₂ hr de etravirina ↑4 % C _{máx} de etravirina	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de etravirina.
<i>Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI)</i>		
tenofovir disoproxilo fumarato (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑49 % AUC de raltegravir ↑3 % C ₁₂ hr de raltegravir ↑64 % C _{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido) ↓10 % AUC de tenofovir ↓13 % C ₂₄ hr de tenofovir ↓23 % C _{máx} de tenofovir	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de tenofovir disoproxilo fumarato.
<i>Inhibidores del CCR5</i>		
maraviroc (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓37 % AUC de raltegravir ↓28 % C ₁₂ hr de raltegravir ↓33 % C _{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido) ↓14 % AUC de maraviroc ↓10 % C ₁₂ hr de maraviroc ↓21 % C _{máx} de maraviroc	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de maraviroc.

ANTIVIRALES PARA EL VHC		
<i>Inhibidores de la proteasa NS3/4A (IP)</i>		
boceprevir (raltegravir 400 mg dosis única)	↑ 4 % AUC de raltegravir ↓ 25 % C ₁₂ hr de raltegravir ↑ 11 % C _{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de boceprevir.
ANTIMICROBIANOS		
<i>Antimicobacterianos</i>		

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balónas
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

<p>rifampicina (raltegravir 400 mg dosis única)</p>	<p>↓40 % AUC de raltegravir ↓61 % C_{12 hr} de raltegravir ↓38 % C_{máx} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)</p>	<p>La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Si la administración simultánea con rifampicina es inevitable, se puede considerar duplicar la dosis de raltegravir (ver sección 4.4).</p>
<p>SEDANTES</p>		
<p>midazolam (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↓8 % AUC de midazolam ↑3 % C_{máx} de midazolam</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de midazolam.</p> <p>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.</p>

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 % C₁₂ hr de raltegravir ↓44 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>2 horas antes de la toma de raltegravir</u> ↓51 % AUC de raltegravir ↓56 % C₁₂ hr de raltegravir ↓51 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>2 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓30 % AUC de raltegravir ↓57 % C₁₂ hr de raltegravir ↓24 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>6 horas antes de la toma de raltegravir</u> ↓13 % AUC de raltegravir ↓50 % C₁₂ hr de raltegravir ↓10 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>6 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓11 % AUC de raltegravir ↓49 % C₁₂ hr de raltegravir ↓10 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(quelación de cationes metálicos)</p>	<p>Los antiácidos que contienen aluminio y magnesio reducen los niveles plasmáticos de raltegravir. No se recomienda la administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio.</p>
<p>Antiácido que contiene carbonato de calcio (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↓55 % AUC de raltegravir ↓32 % C₁₂ hr de raltegravir ↓52 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(quelación de cationes metálicos)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.</p>
ANTAGONISTAS H ₂ E INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
<p>omeprazol (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↑37 % AUC de raltegravir ↑24 % C₁₂ hr de raltegravir ↑51 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(aumento de la solubilidad)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.</p>
<p>famotidina (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↑44 % AUC de raltegravir ↑6 % C₁₂ hr de raltegravir ↑60 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(aumento de la solubilidad)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.</p>

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balónas
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APLICADO

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Etinilestradiol Norelgestromina (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓ 2 % AUC de etinilestradiol ↑ 6 % C _{máx} de etinilestradiol ↑ 14 % AUC de norelgestromina ↑ 29 % C _{máx} de norelgestromina	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de los anticonceptivos hormonales (a base de estrógenos y/o de progesterona).
ANALGÉSICOS OPIOIDES		
metadona (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↔ AUC de metadona ↔ C _{máx} de metadona	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de metadona.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos relativos al uso de raltegravir 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 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 400 mg dos veces al día se basa en el conjunto de datos de seguridad provenientes de dos estudios clínicos de Fase III en pacientes adultos tratados previamente y de un estudio clínico de Fase III en pacientes adultos no tratados previamente. Durante el tratamiento a doble ciego, en pacientes tratados previamente, el periodo total de seguimiento fue de 708 pacientes-año en el grupo que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día y de 244 pacientes-año en el grupo que recibieron placebo; y en pacientes no tratados previamente, el periodo total de seguimiento fue de 1.104 pacientes-año en el grupo que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día y 1.036 pacientes-año en el grupo que recibieron efavirenz 600 mg al acostarse. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron cefalea y náuseas, que se producen en un 5% o mayor. La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue el síndrome de reconstitución inmune.

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 disoproxil fumarato y 10,0 % en los pacientes que recibieron efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato.

Tabla de reacciones adversas

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

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas Raltegravir (solo o en combinación con otro ART)
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	herpes genital, foliculitis, gastroenteritis, herpes simple, infección por herpesvirus, herpes zoster, gripe, absceso en ganglio linfático, molusco contagioso, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Poco frecuentes	papiloma de piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	anemia, anemia por deficiencia de hierro, dolor en ganglios linfáticos, linfadenopatía, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	síndrome de reconstitución inmune, hipersensibilidad medicamentosa, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	disminución del apetito
	Poco frecuentes	caquexia, diabetes mellitus, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hiperfagia, aumento del apetito, polidipsia, trastorno de grasa corporal
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	sueños extraños, insomnio, pesadilla, comportamiento anormal, depresión
	Poco frecuentes	trastorno mental, tentativa de suicidio, ansiedad, estado confusional, humor deprimido, depresión mayor, insomnio medio, alteración del humor, ataque de pánico, alteraciones del sueño, pensamiento suicida, comportamiento suicida (particularmente en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica preexistente)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	mareos, cefalea, hiperactividad psicomotora
	Poco frecuentes	amnesia, síndrome del túnel carpiano, trastorno cognitivo, alteración de la atención, mareo postural, disgeusia, hipersomnio, hipoestesia, letargia, alteración de la memoria, migraña, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblores, sueño deficiente
Trastornos oculares	Poco frecuentes	deficiencia visual
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	vértigo
	Poco frecuentes	tinnitus
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	palpitaciones, bradicardia sinusal, extrasístoles ventriculares

Trastornos vasculares	Poco frecuentes	sofocos, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	disfonía, epistaxis, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Poco frecuentes	distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dispepsia gastritis, malestar abdominal, dolor abdominal superior, abdomen sensible, malestar anorrectal, estreñimiento, sequedad de boca, malestar epigástrico, duodenitis erosiva, eructación, reflujo gastroesofágico, gingivitis, glositis, odinofagia, pancreatitis aguda, úlcera péptica, hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	hepatitis, esteatosis hepática, hepatitis alcohólica, fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes 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

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 se permitió incluir a pacientes tratados previamente (N=114/699 o 16 %; VHB=6 %, VHC=9 %, VHB+VHC=1 %) y a pacientes no tratados previamente (N = 34/563 o 6 %; VHB=4 %, VHC=2 %, VHB+VHC=0,2 %) que también 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 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

Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad

Raltegravir ha sido estudiado en 126 niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad infectados por el VIH¹ y tratados previamente con antirretrovirales, en combinación con otros antirretrovirales en el ensayo IMPACT P1066. De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de raltegravir.

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

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de hiperactividad psicomotora de grado 3, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una erupción 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 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 y en el análisis de los datos de 240 semanas de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo (STARTMRK, Protocolo 021) en pacientes adultos infectados con el VIH-1 no tratados previamente con antirretrovirales.

Eficacia

Pacientes adultos tratados previamente

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

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

Análisis de los resultados a las 48 y 96 semanas

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

Tabla Resultados de eficacia en las semanas 48 y 96

Estudios BENCHMRK 1 y 2 Agrupados Parámetro	48 semanas		96 semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N=462)	Placebo + TBO (N=237)	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N=462)	Placebo + TBO (N=237)
Porcentaje de ARN del VIH < 400 copias/ml (IC 95%)				
Todos los pacientes†	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
<i>Características basales‡</i>				
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)
<i>Puntuación de sensibilidad (PSG)§</i>				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)

1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 y más	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Porcentaje de ARN del VIH < 50 copias/ml (IC 95%)				
Todos los pacientes†	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
<i>Características basales‡</i>				
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)
<i>Puntuación de sensibilidad (PSG)§</i>				
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)
Cambio medio en el recuento de células CD4 (IC 95%), células/mm3				
Todos los pacientes†	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
<i>Características basales‡</i>				
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)
<i>Puntuación de sensibilidad (PSG)§</i>				
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

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

STARTMRK (ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento activo) evaluó la seguridad y actividad antirretroviral de raltegravir 400 mg dos veces al día frente a efavirenz 600 mg al acostarse, en una combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato, en pacientes infectados con el VIH no tratados previamente con ARN del VIH > 5.000 copias/ml. La aleatorización se estratificó en la selección según las concentraciones de ARN del VIH (≤ 50.000 copias/ml y > 50.000 copias/ml) y el estatus de hepatitis B o C (positivo o negativo).

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

Resultados del análisis de 48 y 240 semanas

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

400 mg dos veces al día de STARTMRK se muestran en la Tabla siguiente.

Tabla Resultado de eficacia en las semanas 48 y 240

Estudios STARTMRK Parámetro	48 semanas		240 semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N=282)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N=282)
Porcentaje de ARN del VIH < 50 copias/ml (IC 95%)				
Todos los pacientes†	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
<i>Características basales‡</i>				
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 ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
Recuento de CD4 > 50 y ≤ 200 células/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
Recuento de CD4 > 200 células/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Subtipo viral Clado B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Subtipo viral Clado no B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Cambio medio en el recuento de células CD4 (IC 95%), células/mm³				
Todos los pacientes†	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
<i>Características basales‡</i>				
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 ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
Recuento de CD4 > 50 y ≤ 200 células/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
Recuento de CD4 > 200 células/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Subtipo viral Clado B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
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.

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

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

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

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

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad

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

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

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

Parámetro	Población en la dosis final N=96	
Demográficos		
Edad (años), mediana [intervalo]	13 [2 - 18]	
Género masculino	49%	
Raza		
Caucásica	34%	
Negra	59%	
Características basales		
ARN plasmático del VIH-1 (log10 copias/ml), media [intervalo]	4,3 [2,7 - 6]	
Recuento de células CD4 (células/mm ³), mediana [intervalo]	481 [0 - 2.361]	
Porcentaje de CD4, mediana [intervalo]	23,3% [0 - 44]	
ARN del VIH-1 >100.000 copias/ml	8%	
CDC para VIH categoría B o C	59%	
Uso previo de un ART por clase		
INNTI	78%	
IP	83%	
	Semana 24	Semana 48
Respuesta		
Descenso ≥1 log10 ARN del VIH respecto a la basal o <400 copias/ml	72%	79%
ARN del VIH <50 copias/ml	54%	57%
Media del incremento del recuento de células CD4 respecto a la basal (%)	119 células/mm ³ (3,8%)	156 células/mm ³ (4,6%)

Lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad

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

TBO que incluía lopinavir más ritonavir en dos tercios de los pacientes.

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

Parámetro	N=26	
Demográficos		
Edad (años), mediana [intervalo]	28 [4 -100]	
Género masculino	65%	
Raza		
Caucásica	8%	
Negra	85%	
Características basales		
ARN plasmático del VIH-1 (log10 copias/ml), media [intervalo]	5,7 [3,1 - 7]	
Recuento de células CD4 (células/mm ³), mediana [intervalo]	1.400 [131 -3.648]	
Porcentaje de CD4, mediana [intervalo]	18,6% [3,3 - 39,3]	
ARN del VIH-1 >100.000 copias/ml	69%	
CDC para VIH categoría B o C	23%	
Uso previo de un ART por clase		
INNTI	73%	
INTI	46%	
IP	19%	
	Semana 24	Semana 48
Respuesta		
Descenso ≥ 1 log ₁₀ ARN del VIH respecto a la basal o <400 copias/ml	91%	85%
ARN del VIH <50 copias/ml	43%	53%
Media del incremento del recuento de células CD4 respecto a la basal (%)	500 células/mm ³ (7,5%)	492 células/mm ³ (7,8%)
Fracaso virológico		
Ausencia de respuesta	0	0
Rebote	0	4
Número con genotipo disponible*	0	2

*Un paciente tenía una mutación en la posición 155.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

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

Mutagenicidad

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

Carcinogenicidad

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



Toxicidad relacionada con el desarrollo

Raltegravir no fue teratogénico 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 400 mg dos veces al día según el AUC0-24 hr. No se observaron efectos sobre el desarrollo con una exposición 3,4 veces mayor que la exposición que se alcanza en los seres humanos con la dosis de 400 mg dos veces al día según el AUC0-24 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 Comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura por debajo de los 30°C. Mantener en el envase cerrado.

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:

Merck Sharp & Dohme Corp., 2778 South East Side Highway Elkton, VA, 22827, Estados Unidos

Merck Sharp & Dohme Corp., 770 Sumney Pike, West Point, PA, 19486, Estados Unidos

Merck Sharp & Dohme Corp., 4633 Merck Road, Wilson, NC, 27893, Estados Unidos

Merck Sharp & Dohme Corp., 126 E Lincoln Ave. Rahway, NJ, 07065, Estados Unidos

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

Empaque primario alternativo en:

Merck Sharp & Dohme de México SA de CV, Av. División del Norte 3377, Col- Xotipingo, México

Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, 2031, BN Haarlem, Holanda

Empaque secundario alternativo en:

Merck Sharp & Dohme de México SA de CV, Av. División del Norte 3377, Col- Xotipingo, México

MSD Argentina S.R.L., Ruta 8 Km 60, Calle 9 S/N, Parque Industrial Pilar, Prov. de Buenos Aires

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

Última revisión ANMAT:

MK0518-ARG-2017-016268





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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: prospecto isentress compr recubiertos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR ISENTRESS®

Raltegravir 25 mg – 100 mg
Comprimidos masticables – Vía oral
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

ISENTRESS comprimidos masticables

Cada comprimido masticable de ISENTRESS 25 mg contiene: Raltegravir potásico 25 mg. Excipientes: Hidroxipropilcelulosa 2,362; OPADRY® YS-1-19025-A Claro 1,771 mg; Surelease® E-7-19040 2,657 mg; Sucralosa 2,334 mg; Sacarina sódica 6,999 mg; Citrato de sodio dihidrato 1,167 mg; Manitol 153,84 mg; Óxido de hierro amarillo 1,167 mg; Glicirricinato monoamónico (Magnasweet® 135) 2,334 mg; Sabor natural banana WONF Durarome® 501392 4,667 mg; Sabor natural y artificial naranja 501331 TP0551 6,999 mg; Sabor natural y artificial de enmascaramiento 501482 TP0551 4,667 mg; Crospovidona 11,67 mg; Estearato de magnesio 1,167 mg; Estearil fumarato de sodio 2,334 mg.

Cada comprimido masticable de ISENTRESS 100 mg contiene: Raltegravir potásico 100 mg. Excipientes: Hidroxipropilcelulosa 9,448 mg; Opadry® YS-1-19025-A Claro 7,085 mg; Surelease® E-7-19040 10,63 mg; Sucralosa 4,667 mg; Sacarina sódica 14,00 mg; Citrato de sodio dihidrato 2,333 mg; Manitol 239,6 mg; Óxido de hierro rojo 0,28 mg; Óxido de hierro amarillo 2,333 mg; Glicirricinato monoamónico (Magnasweet® 135) 4,667 mg; Sabor natural banana WONF Durarome® 501392 TD0991 9,334 mg; Sabor natural y artificial naranja 501331 TP0551 14,00 mg; Sabor natural y artificial de enmascaramiento 501482 TP0551 9,334 mg; Crospovidona 23,34 mg; Estearato de magnesio 2,334 mg; Estearil fumarato de sodio 4,667 mg.

Composición Opadry® YS-1-19025-A Claro: Hipromelosa 2910/6cP y PEG 400

Composición Surelease® E-7-19040: suspensión acuosa de etilcelulosa al 25% que consiste en agua purificada, Etilcelulosa 20 cP, Hidróxido de amonio, Triglicéridos de cadena media y Ácido oleico.

Composición Magnasweet® 135: Extracto de rizomas de Orozuz, Sorbitol y Fructosa

ACCIÓN TERAPÉUTICA

ISENTRESS (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.

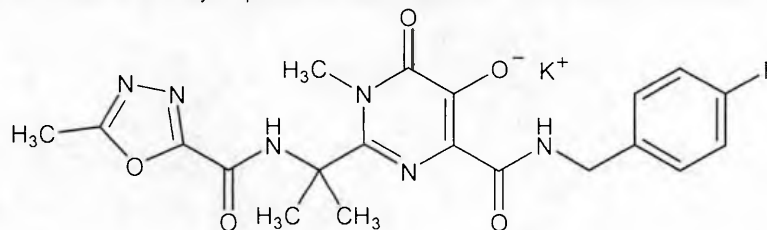
INDICACIONES

ISENTRESS 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, adolescentes, niños y lactantes a partir de 4 semanas de edad.

DESCRIPCIÓN

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 C₂₀H₂₀FN₆O₅ y un peso molecular de 482.51. La fórmula estructural es:



PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

la producción de nuevas partículas virales infecciosas, por lo que inhibir la integración evita la propagación de la infección viral.

Actividad antiviral *in vitro*

Raltegravir en concentraciones de 31 ± 20 nM inhibió en un 95% (IC95) la replicación del VIH-1 (relativo a un cultivo infectado por virus no tratado) en cultivos de linfocitos T humanos infectados por la variante H9IIIB del VIH-1 adaptada a la línea celular. Además, raltegravir inhibió la replicación viral en cultivos de monocitos humanos de sangre periférica activados por mitógenos e infectados por diversos 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 de IC50 que oscilaban entre 5 y 12 nM.

Resistencia

La mayoría de los virus aislados de pacientes en los que ha fracasado raltegravir mostraban un elevado nivel de resistencia a raltegravir como consecuencia de la aparición de dos o más mutaciones. 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 periodo 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_{max} de aproximadamente 3 horas después de su administración. El AUC y la C_{max} de raltegravir aumentan de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 1.600 mg. La C_{12} hr de raltegravir aumenta de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 800 mg y aumenta de forma ligeramente menos proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 1.600 mg. No se ha establecido la proporcionalidad de la dosis en pacientes.

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

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

En conjunto, se observó una considerable variabilidad en la farmacocinética de raltegravir. Para la C_{12} 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 (μ 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 radiactivamente, aproximadamente el 51 % de la dosis se excretó por las heces y el 32 % por la orina. En las heces sólo estaba presente raltegravir, gran parte del cual es probable que procediera de la hidrólisis de raltegravir-glucurónido secretado en la bilis, como se observó en especies de animales en los estudios preclínicos. En la orina se detectaron dos compuestos, raltegravir y raltegravir-glucurónido, los cuales representaron aproximadamente el

9 % y el 23 % de la dosis, respectivamente. El principal compuesto en la circulación sanguínea fue raltegravir y representó aproximadamente el 70 % de la radiactividad total; el resto de radiactividad en el plasma estaba en forma de raltegravir-glucurónido. Estudios en los que se utilizaron inhibidores químicos selectivos de isoformas y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) expresados en el ADNc han demostrado que la UGT1A1 es la principal enzima responsable de la formación de raltegravir-glucurónido.

Por lo tanto, los datos indican que el principal mecanismo de aclaramiento de raltegravir en los seres humanos es la glucuronidación mediada por la UGT1A1.

Polimorfismo de la UGT1A1

En una comparación de 30 pacientes con genotipo *28/*28 con 27 pacientes con genotipo natural, la media geométrica proporcional (IC 90 %) del AUC fue 1,41 (0,96, 2,09) y la media geométrica proporcional de la C12 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_{máx} y de un 188 % de aumento en la C_{12hr} 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 a continuación 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†) AUC0-12hr (µM•h)	Media geométrica (%CV†) C12hr (nM)
≥ 25 kg	Comprimido recubierto	400 mg dos veces al día	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Comprimido masticable	Posología en función del peso, ver la tabla de posología	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)

MSD ARGENTINA SRL
 Farm. Alejandra H. Balonas
 COORDINADOR TÉCNICO
 APODERADO

De 11 a menos de 25 kg	Comprimido masticable	Posología en función del peso, ver la tabla de posología	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
De 3 a menos de 20 kg	Suspensión oral	Posología en función del peso, ver la tabla de posología del granulado para suspensión oral	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)
*Número de pacientes para los que hay resultados de farmacocinética intensiva con la dosis final recomendada. †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 (19 a 84 años, donde un número pequeño de pacientes era mayor de 65 años).

Sexo, raza e IMC

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

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

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. 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.

Niños

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

Estas recomendaciones de dosis están basadas en datos limitados.

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

Peso corporal (kg)	Dosis	Número de comprimidos masticables
De 25 a menos de 28	150 mg dos veces al día	1,5 x 100 mg† dos veces al día
De 28 a menos de 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg dos veces al día
Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg dos veces al día
*La recomendación de dosis basada en el peso para el comprimido masticable se basa aproximadamente en 6 mg/kg dos veces al día. †El comprimido masticable de 100 mg se puede dividir en dosis iguales de 50 mg. Sin embargo, se debe evitar romper los comprimidos siempre que sea posible.		

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

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

Tabla Dosis recomendada* de ISENTRESS granulado para suspensión oral y comprimidos masticables en pacientes pediátricos que pesan menos de 25 kg

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

*La recomendación de dosis basada en el peso para el comprimido masticable y la suspensión oral se basa aproximadamente en 6 mg/kg/dosis dos veces al día.
†Para un peso entre 11 y 20 kg, se puede usar cualquiera de las formulaciones.
‡El comprimido masticable de 100 mg se puede dividir en dosis iguales de 50 mg. Sin embargo, se debe evitar romper los comprimidos siempre que sea posible.

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

Formulaciones y concentraciones adicionales disponibles

ISENTRESS también está disponible en comprimido de 400 mg para su uso en adultos, adolescentes y niños con un peso de al menos 25 kg y que sean capaces de tragar un comprimido; y como granulado para suspensión oral para uso en lactantes a partir de 4 semanas de edad y con un peso de al menos 3 kg hasta menos de 20 kg. Para obtener más información sobre la posología, consultar los prospectos del comprimido de 400 mg y del granulado para suspensión oral.

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 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.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos masticables de ISENTRESS se pueden administrar con o sin comida.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

Se debe advertir a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por el VIH y que no se ha demostrado que evite la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sanguíneo. A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de

transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

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

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

Depresión

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

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, raltegravir se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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 jiroveci* (antes conocido como *Pneumocystis carinii*). Se deben evaluar todos los síntomas inflamatorios y se debe instaurar un tratamiento cuando sea necesario.

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

Antiácidos

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

Rifampicina

Raltegravir se debe usar con precaución cuando se administre simultáneamente con inductores potentes de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ej., rifampicina). La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir; se desconoce el impacto sobre la eficacia de raltegravir. Sin embargo, si la administración simultánea con rifampicina es inevitable, se puede considerar duplicar la dosis de raltegravir en adultos. No existen datos acerca de cómo administrar simultáneamente raltegravir con rifampicina en pacientes menores de 18 años.

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

Fructosa

Los comprimidos masticables de ISENTRESS contienen fructosa y sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa 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, raltegravir no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de etravirina, maraviroc, tenofovir disoproxil fumarato, anticonceptivos hormonales, metadona, midazolam o boceprevir.

En algunos estudios, la administración simultánea de raltegravir con darunavir produjo un descenso moderado de las concentraciones plasmáticas de darunavir; se desconoce el mecanismo de este efecto.

Sin embargo, el efecto de raltegravir sobre las concentraciones plasmáticas de darunavir no parece ser clínicamente significativo.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de raltegravir

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

La administración simultánea de raltegravir con medicamentos que se sabe que son inhibidores potentes de la UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Inhibidores menos potentes de la UGT1A1 (por ejemplo, indinavir, saquinavir) también pueden aumentar las concentraciones

plasmáticas de raltegravir, aunque en menor medida comparado con atazanavir. Asimismo, tenofovir disoproxilo fumarato puede incrementar las concentraciones plasmáticas de raltegravir, sin embargo, se desconoce el mecanismo de este efecto. En los ensayos clínicos, un gran número de pacientes utilizaron atazanavir y/o tenofovir disoproxilo fumarato en un tratamiento de base optimizado (TBO) produciendo aumentos de las concentraciones plasmáticas de raltegravir. El perfil de seguridad observado en pacientes que utilizaron atazanavir y/o tenofovir disoproxilo fumarato fue similar al perfil de seguridad de los pacientes que no utilizaron estos medicamentos, por lo que no es necesario ajustar la dosis.

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

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

Todos los estudios de interacción fueron realizados en adultos.

Tabla Datos de interacción farmacocinética

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
ANTIRRETROVIRALES		
<i>Inhibidores de la proteasa (IP)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑41 % AUC de raltegravir ↑77 % C _{12 hr} de raltegravir ↑24 % C _{máx} de raltegravir (inhibición de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓24 % AUC de raltegravir ↓55 % C _{12 hr} de raltegravir ↓18 % C _{máx} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg dosis única)	↓36 % AUC de raltegravir ↓21 % C _{12 hr} de raltegravir ↓36 % C _{máx} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.

etravirina (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓10 % AUC de raltegravir ↓34 % C ₁₂ hr de raltegravir ↓11 % C _{máx} de raltegravir (inducción de UGT1A1) ↑10 % AUC de etravirina ↑17 % C ₁₂ hr de etravirina ↑4 % C _{máx} de etravirina	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de etravirina.
<i>Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI)</i>		
tenofovir disoproxilo fumarato (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑49 % AUC de raltegravir ↑3 % C ₁₂ hr de raltegravir ↑64 % C _{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido) ↓10 % AUC de tenofovir ↓13 % C ₂₄ hr de tenofovir ↓23 % C _{máx} de tenofovir	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de tenofovir disoproxilo fumarato.
<i>Inhibidores del CCR5</i>		
maraviroc (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓37 % AUC de raltegravir ↓28 % C ₁₂ hr de raltegravir ↓33 % C _{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido) ↓14 % AUC de maraviroc ↓10 % C ₁₂ hr de maraviroc ↓21 % C _{máx} de maraviroc	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de maraviroc.

ANTIVIRALES PARA EL VHC

Inhibidores de la proteasa NS3/4A (IP)

boceprevir (raltegravir 400 mg dosis única)	↑ 4 % AUC de raltegravir ↓ 25 % C ₁₂ hr de raltegravir ↑ 11 % C _{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de boceprevir.
---	--	---

ANTIMICROBIANOS

Antimicobacterianos

rifampicina (raltegravir 400 mg dosis única)	↓40 % AUC de raltegravir ↓61 % C ₁₂ hr de raltegravir ↓38 % C _{máx} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Si la administración simultánea con rifampicina es inevitable, se puede considerar duplicar la dosis de raltegravir.
--	--	--

SEDANTES

<p>midazolam (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↓8 % AUC de midazolam ↑3 % C_{máx} de midazolam</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de midazolam.</p> <p>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.</p>
---	--	--

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

omeprazol (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑37 % AUC de raltegravir ↑24 % C _{12 hr} de raltegravir ↑51 % C _{máx} de raltegravir (aumento de la solubilidad)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
famotidina (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑44 % AUC de raltegravir ↑6 % C _{12 hr} de raltegravir ↑60 % C _{máx} de raltegravir (aumento de la solubilidad)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Etinilestradiol Norelgestromina (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓ 2 % AUC de etinilestradiol ↑ 6 % C _{máx} de etinilestradiol ↑ 14 % AUC de norelgestromina ↑ 29 % C _{máx} de norelgestromina	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de los anticonceptivos hormonales (a base de estrógenos y/o de progesterona).
ANALGÉSICOS OPIOIDES		
metadona (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↔AUC de metadona ↔C _{máx} de metadona	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de metadona.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos relativos al uso de raltegravir 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 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 400 mg dos veces al día se basa en el conjunto de datos de seguridad provenientes de dos estudios clínicos de Fase III en pacientes adultos tratados previamente y de un estudio clínico de Fase III en pacientes adultos no tratados previamente. Durante el tratamiento en doble ciego, a pacientes tratados previamente, el período total de seguimiento fue de 708 pacientes-año en el grupo que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día y de 244 pacientes-año en el grupo que recibieron placebo; y en pacientes no tratados previamente, el período total de seguimiento fue de 1.104 pacientes-año en el grupo que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día y 1.036 pacientes-año en el grupo que recibieron efavirenz 600 mg al acostarse. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron cefalea y náuseas, que se producen en un 5% de los pacientes o mayor. La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue el síndrome de reconstitución inmune.

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 disoproxil fumarato y 10,0 % en los pacientes que recibieron efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir disoproxil 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 herpesvirus, herpes zoster, gripe, absceso en ganglio linfático, molusco contagioso, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Poco frecuentes	papiloma de piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	anemia, anemia por deficiencia de hierro, dolor en ganglios linfáticos, linfadenopatía, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	síndrome de reconstitución inmune, hipersensibilidad medicamentosa, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	disminución del apetito
	Poco frecuentes	caquexia, diabetes mellitus, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hiperfagia, aumento del apetito, polidipsia, trastorno de grasa corporal
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	sueños extraños, insomnio, pesadilla, comportamiento anormal, depresión
	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	difonía, epistaxis, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dispepsia
	Poco frecuentes	gastritis, malestar abdominal, dolor abdominal superior, abdomen sensible, malestar anorrectal, estreñimiento, sequedad de boca, malestar epigástrico, duodenitis erosiva, eructación, reflujo gastroesofágico, gingivitis, glositis, odinofagia, pancreatitis aguda, úlcera péptica, hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	hepatitis, esteatosis hepática, hepatitis alcohólica, fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	erupción cutánea
	Poco frecuentes	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	astenia, cansancio, pirexia
	Poco frecuentes	malestar en el pecho, escalofríos, edema facial, aumento del tejido graso, sensación de nerviosismo, malestar, bulto submandibular, edema periférico, dolor

Exploraciones complementarias	Frecuentes	elevación de la alanina aminotransferasa, linfocitos atípicos, elevación de la aspartato aminotransferasa, elevación de los triglicéridos, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa pancreática en sangre
	Poco frecuentes	reducción del recuento de neutrófilos absoluto, aumentos de la alcalina fosfatasa, disminución de la albúmina en sangre, elevación de la amilasa en sangre, elevación de la bilirrubina en sangre, elevación del colesterol en sangre, elevación de la creatinina en sangre, elevación de la glucosa en sangre, elevación del nitrógeno ureico en sangre, elevación de la creatinina fosfoquinasa, elevación en ayunas de la glucosa en sangre, presencia de glucosa en orina, elevación de las lipoproteínas de alta densidad, elevación del ratio internacional normalizado, elevación de las lipoproteínas de baja densidad, reducción del recuento de plaquetas, eritrocitos en orina positivo, aumento de la circunferencia de la cintura, aumento de peso, disminución del recuento leucocitario
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	sobredosificación accidental

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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 (TARV) 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 se permitió incluir a pacientes tratados previamente (N=114/699 o 16 %; VHB=6 %, VHC=9 %, VHB+VHC=1 %) y a pacientes no tratados previamente (N = 34/563 o 6 %; VHB=4 %, VHC=2 %, VHB+VHC=0,2 %) que también 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 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

Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad

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

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

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de hiperactividad psicomotora de grado 3, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una erupción 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 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 y en el análisis de los datos de 240 semanas de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo (STARTMRK, Protocolo 021) en pacientes adultos infectados con el VIH-1 no tratados previamente con antirretrovirales.

Eficacia

Pacientes adultos tratados previamente

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

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

Análisis de los resultados a las 48 y 96 semanas

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

Tabla Resultados de eficacia en las semanas 48 y 96

Estudios BENCHMRK 1 y 2 Agrupados Parámetro	48 semanas		96 semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N=462)	Placebo + TBO (N=237)	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N=462)	Placebo + TBO (N=237)
Porcentaje de ARN del VIH < 400 copias/ml (IC 95%)				
Todos los pacientes†	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
<i>Características basales‡</i>				
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/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
Recuento de CD4 > 50 y ≤ 200 células/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
Recuento de CD4 > 200 células/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
<i>Puntuación de sensibilidad (PSG)§</i>				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 y más	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Porcentaje de ARN del VIH < 50 copias/ml (IC 95%)				
Todos los pacientes†	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
<i>Características basales‡</i>				
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/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
Recuento de CD4 > 50 y ≤ 200 células/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
Recuento de CD4 > 200 células/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
<i>Puntuación de sensibilidad (PSG)§</i>				
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)
Cambio medio en el recuento de células CD4 (IC 95%), células/mm³				
Todos los pacientes†	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
<i>Características basales‡</i>				
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/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
Recuento de CD4 > 50 y ≤ 200 células/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
Recuento de CD4 > 200 células/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
<i>Puntuación de sensibilidad (PSG)§</i>				
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

Los estudios SWITCHMRK 1 y 2 (Protocolos 032 y 033) evaluaron a pacientes infectados con el VIH que recibían tratamiento supresivo (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

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

400 mg dos veces al día de STARTMRK se muestran en la Tabla siguiente.

Tabla Resultado de eficacia en las semanas 48 y 240

Estudios STARTMRK Parámetro	48 semanas		240 semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N=282)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N=282)
Porcentaje de ARN del VIH < 50 copias/ml (IC 95%)				
Todos los pacientes†	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Características basales‡				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
ARN del VIH \leq 100.000 copias/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Recuento de CD4 \leq 50 células/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
Recuento de CD4 > 50 y \leq 200 células/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
Recuento de CD4 > 200 células/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)

Subtipo viral Clado B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Subtipo viral Clado no B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Cambio medio en el recuento de células CD4 (IC 95%), células/mm3				
Todos los pacientes†	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
<i>Características basales‡</i>				
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/mm3	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
Recuento de CD4 > 50 y ≤ 200 células/mm3	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
Recuento de CD4 > 200 células/mm3	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.

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad

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

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

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

Parámetro	Población en la dosis final N=96
Demográficos	
Edad (años), mediana [intervalo]	13 [2 - 18]
Género masculino	49%
Raza	
Caucásica	34%
Negra	59%
Características basales	
ARN plasmático del VIH-1 (log10 copias/ml), media [intervalo]	4,3 [2,7 - 6]
Recuento de células CD4 (células/mm3), mediana [intervalo]	481 [0 - 2.361]
Porcentaje de CD4, mediana [intervalo]	23,3% [0 - 44]
ARN del VIH-1 > 100.000 copias/ml	8%
CDC para VIH categoría B o C	59%
Uso previo de un ART por clase	
INNTI	78%

MSD ARGENTINA SRL
Fam. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

IP	83%	
	Semana 24	Semana 48
Respuesta		
Descenso ≥ 1 log ₁₀ ARN del VIH respecto a la basal o <400 copias/ml	72%	79%
ARN del VIH <50 copias/ml	54%	57%
Media del incremento del recuento de células CD4 respecto a la basal (%)	119 células/mm ³ (3,8%)	156 células/mm ³ (4,6%)

Lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad

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

TBO que incluía lopinavir más ritonavir en dos tercios de los pacientes.

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

Parámetro	N=26	
Demográficos		
Edad (años), mediana [intervalo]	28 [4 -100]	
Género masculino	65%	
Raza		
Caucásica	8%	
Negra	85%	
Características basales		
ARN plasmático del VIH-1 (log ₁₀ copias/ml), media [intervalo]	5,7 [3,1 - 7]	
Recuento de células CD4 (células/mm ³), mediana [intervalo]	1.400 [131 -3.648]	
Porcentaje de CD4, mediana [intervalo]	18,6% [3,3 - 39,3]	
ARN del VIH-1 >100.000 copias/ml	69%	
CDC para VIH categoría B o C	23%	
Uso previo de un ART por clase		
INNTI	73%	
INTI	46%	
IP	19%	
	Semana 24	Semana 48
Respuesta		
Descenso ≥ 1 log ₁₀ ARN del VIH respecto a la basal o <400 copias/ml	91%	85%
ARN del VIH <50 copias/ml	43%	53%
Media del incremento del recuento de células CD4 respecto a la basal (%)	500 células/mm ³ (7,5%)	492 células/mm ³ (7,8%)
Fracaso virológico		
Ausencia de respuesta	0	0
Rebote	0	4
Número con genotipo disponible*	0	2

*Un paciente tenía una mutación en la posición 155.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

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



Mutagenicidad

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

Carcinogenicidad

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

Toxicidad relacionada con el desarrollo

Raltegravir no fue teratógeno en los estudios de toxicidad relacionada con el desarrollo realizados en ratas y conejos. Se observó un ligero aumento de la incidencia de costillas supernumerarias 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 400 mg dos veces al día según el AUC₀₋₂₄ hr. No se observaron efectos sobre el desarrollo con una exposición 3,4 veces mayor que la exposición que se alcanza en los seres humanos con la dosis de 400 mg dos veces al día según el AUC₀₋₂₄ 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 Comprimidos masticables de 25 mg y 100 mg se presentan en envases conteniendo 60 comprimidos masticables.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 20°C y 25°C. Excursiones permitidas entre 15 y 30 ° C. Conservar en envase original con la tapa del frasco bien cerrada. Mantener el desecante dentro del frasco para proteger el producto de 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. Wiede - Farmacéutica

Fabricado por: **Patheon Pharmaceuticals Inc.**, 2110 E. Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45237, Estados Unidos.

Empaque primario y secundario en: **Merck Sharp & Dohme BV**, Waarderweg 39, 2031, BN Haarlem, Holanda

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

Última revisión ANMAT:

MK0518-ARG-2017-016268



MSD ARGENTINA SRL
Fernando Alejandro H. Balunas
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: prospecto isentress compr masticables

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

ISENTRESS®

Raltegravir 100 mg

Gránulos para suspensión oral – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

ISENTRESS gránulos para suspensión oral

Cada sobre de ISENTRESS contiene: **Raltegravir potásico (equivalente a 100 mg de raltegravir libre de fenol) 108,6 mg**. Excipientes: Hidroxipropilcelulosa 9,442 mg; Opadry® YS-1-19025-A Claro 7,081 mg; Surelease® E-7-19040 10,62 mg; Sucralosa 2,330 mg; Manitol 193,2 mg; Magnasweet® 135 2,330 mg; Sabor natural banana WONF Durarome® 501392 TD0991 9,330 mg; Crospovidona 23,32 mg; Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica 93,30 mg; Estearato de magnesio 6,997 mg.

Composición Opadry® YS-1-19025-A Claro: Hipromelosa 2910/6cP y PEG 400

Composición Surelease® E-7-19040: suspensión acuosa de etilcelulosa al 25% que consiste en agua purificada, Etilcelulosa 20 cP, Hidróxido de amonio, Triglicéridos de cadena media y Ácido oleico.

Composición Magnasweet® 135: Extracto de rizomas de Orozuz, Sorbitol y Fructosa

ACCIÓN TERAPÉUTICA

ISENTRESS (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.

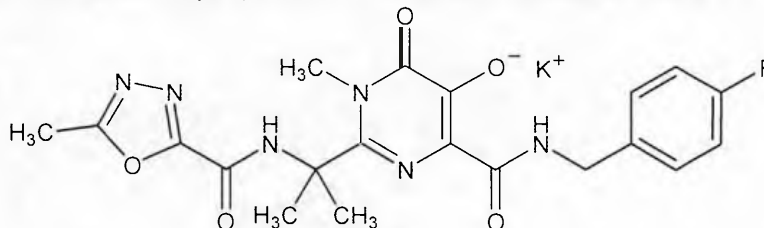
INDICACIONES

ISENTRESS 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, adolescentes, niños y lactantes a partir de 4 semanas de edad.

DESCRIPCIÓN

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 $C_{20}H_{20}FKN_6O_5$ y un peso molecular de 482.51. La fórmula estructural es:



PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

Actividad antiviral in vitro

Raltegravir en concentraciones de 31 ± 20 nM inhibió en un 95% (IC95) la replicación del VIH-1 (relativo a un cultivo infectado por virus no tratado) en cultivos de linfocitos T humanos infectados por la variante H9IIIB del VIH-1 adaptada a la línea celular. Además, raltegravir inhibió la replicación viral en cultivos de monocitos humanos de sangre periférica activados por mitógenos e infectados por diversos 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 IC50 que oscilaban desde 5 hasta 12 nM.

Resistencia

La mayoría de los virus aislados de pacientes en los que ha fracasado raltegravir mostraban un elevado nivel de resistencia a raltegravir como consecuencia de la aparición de dos o más mutaciones. 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 reducen la probabilidad de desarrollar resistencia eran una carga viral baja en el período basal y el uso de otros antirretrovirales activos. Las mutaciones que confieren resistencia a raltegravir generalmente también confieren resistencia a elvitegravir, un inhibidor de la transferencia de las hebras mediada por la integrasa. Las mutaciones en el aminoácido 143 confieren mayor resistencia a raltegravir que a elvitegravir y la mutación E92Q confiere mayor resistencia a elvitegravir que a raltegravir. Los virus que albergan una mutación en el aminoácido 148, junto con una o más mutaciones adicionales de resistencia a raltegravir, pueden tener también resistencia clínicamente significativa a dolutegravir.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

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

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

Distribución

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

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

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

Biotransformación y excreción

La semivida terminal aparente de raltegravir es aproximadamente de 9 horas, con una fase alfa de la semivida más corta (aproximadamente 1 hora), que supone la mayor parte del AUC. Tras la administración de una dosis oral de raltegravir marcado radiactivamente, aproximadamente el 51 % de la dosis se excretó por las heces y el 32 % por la orina. En las heces sólo estaba presente raltegravir, gran parte del cual es probable que procediera de la hidrólisis

de raltegravir-glucurónico 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-glucurónico, 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-glucurónico. 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-glucurónico. 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 C12 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_{máx} y de un 188 % de aumento en la C_{12hr} 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†) AUC0-12hr (µM•h)	Media geométrica (%CV†) C12hr (nM)
≥ 25 kg	Comprimido recubierto	400 mg dos veces al día	18	14,1 (121 %)	233 (157 %)
≥ 25 kg	Comprimido masticable	Posología en función del peso, ver las tablas de posología para el comprimido masticable	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
De 11 a menos de 25 kg	Comprimido masticable	Posología en función del peso, ver las tablas de posología para el comprimido masticable	13	18,6 (68 %)	82 (123 %)
De 3 a menos de 20 kg	Suspensión oral	Posología en función del peso, ver la tabla de posología	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 (19 a 84 años, donde un número pequeño de pacientes era mayor de 65 años).

Sexo, raza e IMC

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

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

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. El granulado para suspensión oral y los comprimidos masticables no han sido estudiados en adolescentes (de 12 a 18 años) o adultos infectados por el VIH.

Lactantes a partir de 4 semanas de edad

La posología dependerá del peso a partir de las 4 semanas de edad y de un peso de 3 kg, tal y como se especifica en la tabla siguiente. Los pacientes pueden seguir con el granulado para suspensión oral siempre que su peso esté por debajo de 20 kg.

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

Tabla Dosis recomendada* de ISENTRESS granulado para suspensión oral y comprimidos masticables en pacientes pediátricos que pesan menos de 25 kg

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

*La recomendación de dosis basada en el peso para el comprimido masticable y la suspensión oral se basa aproximadamente en 6 mg/kg/dosis dos veces al día.
 †Para un peso entre 11 y 20 kg, se puede usar cualquiera de las formulaciones.
 ‡El comprimido masticable de 100 mg se puede dividir en dosis iguales de 50 mg. Sin embargo, se debe evitar romper los comprimidos siempre que sea posible.

Después de la administración del volumen necesario de la jeringa de 5 ml con la suspensión disuelta de raltegravir, el medicamento suspendido restante no se puede reutilizar y se debe desechar.

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

Cada sobre unidosis contiene 100 mg de raltegravir que han de ser suspendidos en 5 ml de agua, obteniéndose una concentración final de 20 mg por ml.

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

Formulaciones y concentraciones adicionales disponibles

ISENTRESS también está disponible en comprimido de 400 mg para su uso en adultos, adolescentes y niños con un peso de al menos 25 kg y que sean capaces de tragar un comprimido. En pacientes con un peso de al menos 25 kg pero que sean incapaces de tragar un comprimido, considerar el uso del comprimido masticable. Para obtener más información sobre la posología, consultar los prospectos del comprimido de 400 mg y del comprimido masticable.

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 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.

Forma de administración

Via oral.

El granulado para suspensión oral de ISENTRESS se puede administrar con o sin comida.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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.

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Bionas
CO-DIRECTOR TÉCNICO
ASOCIADO

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.

Antiácidos

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

Rifampicina

Raltegravir se debe usar con precaución cuando se administre simultáneamente con inductores potentes de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ej., rifampicina). La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir; se desconoce el impacto sobre la eficacia de raltegravir. Sin embargo, si la administración simultánea con rifampicina es inevitable, se puede considerar duplicar la dosis de raltegravir en adultos. No existen datos acerca de cómo administrar simultáneamente raltegravir con rifampicina en pacientes menores de 18 años.

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

Fructosa/sacarosa

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

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

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

Efecto de raltegravir sobre la farmacocinética de otros medicamentos

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

En algunos estudios, la administración simultánea de raltegravir con darunavir produjo un descenso moderado de las concentraciones plasmáticas de darunavir; se desconoce el mecanismo de este efecto.

Sin embargo, el efecto de raltegravir sobre las concentraciones plasmáticas de darunavir no parece ser clínicamente significativo.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de raltegravir

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

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

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

ningún ajuste de dosis cuando se administra raltegravir simultáneamente con antiácidos que contienen carbonato de calcio.

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

Todos los estudios de interacción fueron realizados en adultos.

Tabla Datos de interacción farmacocinética

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

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APROBADO

tenofovir disoproxilo fumarato (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑49 % AUC de raltegravir ↑3 % C ₁₂ hr de raltegravir ↑64 % C _{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido) ↓10 % AUC de tenofovir ↓13 % C ₂₄ hr de tenofovir ↓23 % C _{máx} de tenofovir	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de tenofovir disoproxilo fumarato.
Inhibidores del CCR5		
maraviroc (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓37 % AUC de raltegravir ↓28 % C ₁₂ hr de raltegravir ↓33 % C _{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido) ↓14 % AUC de maraviroc ↓10 % C ₁₂ hr de maraviroc ↓21 % C _{máx} de maraviroc	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de maraviroc.
ANTIVIRALES PARA EL VHC		
Inhibidores de la proteasa NS3/4A (IP)		
boceprevir (raltegravir 400 mg dosis única)	↑4 % AUC de raltegravir ↓25 % C ₁₂ hr de raltegravir ↑11 % C _{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de boceprevir.
ANTIMICROBIANOS		
Antimicobacterianos		
rifampicina (raltegravir 400 mg dosis única)	↓40 % AUC de raltegravir ↓61 % C ₁₂ hr de raltegravir ↓38 % C _{máx} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Si la administración simultánea con rifampicina es inevitable, se puede considerar duplicar la dosis de raltegravir.
SEDANTES		
midazolam (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓8 % AUC de midazolam ↑3 % C _{máx} de midazolam	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de midazolam. Estos resultados indican que raltegravir no es un inductor ni un inhibidor de la CYP3A4, por lo que no se prevé que raltegravir afecte a la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de la CYP3A4.


MSD ARGENTINA SRL
 Farm. Alejandro H. Balcón
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 APODERADO

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 % C₁₂ hr de raltegravir ↓44 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>2 horas antes de la toma de raltegravir</u> ↓51 % AUC de raltegravir ↓56 % C₁₂ hr de raltegravir ↓51 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>2 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓30 % AUC de raltegravir ↓57 % C₁₂ hr de raltegravir ↓24 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>6 horas antes de la toma de raltegravir</u> ↓13 % AUC de raltegravir ↓50 % C₁₂ hr de raltegravir ↓10 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>6 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓11 % AUC de raltegravir ↓49 % C₁₂ hr de raltegravir ↓10 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(quelación de cationes metálicos)</p>	<p>Los antiácidos que contienen aluminio y magnesio reducen los niveles plasmáticos de raltegravir. No se recomienda la administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio.</p>
<p>Antiácido que contiene carbonato de calcio (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↓55 % AUC de raltegravir ↓32 % C₁₂ hr de raltegravir ↓52 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(quelación de cationes metálicos)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.</p>
<p>ANTAGONISTAS H2 E INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</p>		
<p>omeprazol (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↑37 % AUC de raltegravir ↑24 % C₁₂ hr de raltegravir ↑51 % C_{máx} de raltegravir (aumento de la solubilidad)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.</p>
<p>famotidina (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↑44 % AUC de raltegravir ↑6 % C₁₂ hr de raltegravir ↑60 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(aumento de la solubilidad)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.</p>

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Etinilestradiol Norelgestromina (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓ 2 % AUC de etinilestradiol ↑ 6 % C _{máx} de etinilestradiol ↑ 14 % AUC de norelgestromina ↑ 29 % C _{máx} de norelgestromina	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de los anticonceptivos hormonales (a base de estrógenos y/o de progesterona).
ANALGÉSICOS OPIOIDES		
metadona (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↔ AUC de metadona ↔ C _{máx} de metadona	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de metadona.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos relativos al uso de raltegravir 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 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 400 mg dos veces al día se basa en el conjunto de datos de seguridad provenientes de dos estudios clínicos de Fase III en pacientes adultos tratados previamente y de un estudio clínico de Fase III en pacientes adultos no tratados previamente. Durante el tratamiento a doble ciego, en pacientes tratados previamente, el periodo total de seguimiento fue de 708 pacientes-año en el grupo que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día y de 244 pacientes-año en el grupo que recibieron placebo; y en pacientes no tratados previamente, el periodo total de seguimiento fue de 1.104 pacientes-año en el grupo que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día y 1.036 pacientes-año en el grupo que recibieron efavirenz 600 mg al acostarse. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron cefalea y náuseas, que se producen en un 5% o mayor. La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue el síndrome de reconstitución inmune.

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 ART), así como las reacciones adversas determinadas en la experiencia poscomercialización, se muestran a continuación, mediante Sistema de Clasificación de Órganos. La frecuencia de las reacciones adversas se define como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas Raltegravir (solo o en combinación con otro ART)
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	herpes genital, foliculitis, gastroenteritis, herpes simple, infección por herpesvirus, herpes zoster, gripe, absceso en ganglio linfático, molusco contagioso, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Poco frecuentes	papiloma de piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	anemia, anemia por deficiencia de hierro, dolor en ganglios linfáticos, linfadenopatía, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	síndrome de reconstitución inmune, hipersensibilidad medicamentosa, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	disminución del apetito
	Poco frecuentes	caquexia, diabetes mellitus, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hiperfagia, aumento del apetito, polidipsia, trastorno de grasa corporal
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	sueños extraños, insomnio, pesadilla, comportamiento anormal, depresión
	Poco frecuentes	trastorno mental, tentativa de suicidio, ansiedad, estado confusional, humor deprimido, depresión mayor, insomnio medio, alteración del humor, ataque de pánico, alteraciones del sueño, pensamiento suicida, comportamiento suicida (particularmente en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica preexistente)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	mareos, cefalea, hiperactividad psicomotora
	Poco frecuentes	amnesia, síndrome del túnel carpiano, trastorno cognitivo, alteración de la atención, mareo postural, disgeusia, hipersomnio, hipoestesia, letargia, alteración de la memoria, migraña, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblores, sueño deficiente
Trastornos oculares	Poco frecuentes	deficiencia visual
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	vértigo

	Poco frecuentes	tinnitus
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	palpitaciones, bradicardia sinusal, extrasístoles ventriculares
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	sofocos, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	disfonía, epistaxis, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dispepsia
	Poco frecuentes	gastritis, malestar abdominal, dolor abdominal superior, abdomen sensible, malestar anorrectal, estreñimiento, sequedad de boca, malestar epigástrico, duodenitis erosiva, eructación, reflujo gastroesofágico, gingivitis, glositis, odinofagia, pancreatitis aguda, úlcera péptica, hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	hepatitis, esteatosis hepática, hepatitis alcohólica, fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	erupción cutánea
	Poco frecuentes	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	astenia, cansancio, pirexia
	Poco frecuentes	malestar en el pecho, escalofríos, edema facial, aumento del tejido graso, sensación de nerviosismo, malestar, bulto submandibular, edema periférico, dolor
Exploraciones complementarias	Frecuentes	elevación de la alanina aminotransferasa, linfocitos atípicos, elevación de la aspartato aminotransferasa, elevación de los triglicéridos, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa pancreática en sangre

MSD ARGENTINA SRL
 Farm. Alejandro H. Brionas
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 APODERADO

	Poco frecuentes	reducción del recuento de neutrófilos absoluto, aumentos de la alcalina fosfatasa, disminución de la albúmina en sangre, elevación de la amilasa en sangre, elevación de la bilirrubina en sangre, elevación del colesterol en sangre, elevación de la creatinina en sangre, elevación de la glucosa en sangre, elevación del nitrógeno ureico en sangre, elevación de la creatinina fosfoquinasa, elevación en ayunas de la glucosa en sangre, presencia de glucosa en orina, elevación de las lipoproteínas de alta densidad, elevación del ratio internacional normalizado, elevación de las lipoproteínas de baja densidad, reducción del recuento de plaquetas, eritrocitos en orina positivo, aumento de la circunferencia de la cintura, aumento de peso, disminución del recuento leucocitario
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	sobredosificación accidental

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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 se permitió incluir a pacientes tratados previamente (N=114/699 o 16 %; VHB=6 %, VHC=9 %, VHB+VHC=1 %) y a pacientes no tratados previamente (N = 34/563 o 6 %; VHB=4 %, VHC=2 %, VHB+VHC=0,2 %) que también 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 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

Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad

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

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

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de hiperactividad psicomotora de grado 3, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una erupción 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 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 y en el análisis de los datos de 240 semanas de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo (STARTMRK, Protocolo 021) en pacientes adultos infectados con el VIH-1 no tratados previamente con antirretrovirales.

Eficacia

Pacientes adultos tratados previamente

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

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

Análisis de los resultados a las 48 y 96 semanas

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

Tabla Resultados de eficacia en las semanas 48 y 96

Estudios BENCHMRK 1 y 2 Agrupados Parámetro	48 semanas		96 semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día +	Placebo + TBO (N=237)	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO	Placebo + TBO (N=237)

	TBO (N=462)		(N=462)	
Porcentaje de ARN del VIH < 400 copias/ml (IC 95%)				
Todos los pacientes†	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
<i>Características basales‡</i>				
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/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
Recuento de CD4 > 50 y ≤ 200 células/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
Recuento de CD4 > 200 células/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
<i>Puntuación de sensibilidad (PSG)§</i>				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 y más	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Porcentaje de ARN del VIH < 50 copias/ml (IC 95%)				
Todos los pacientes†	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
<i>Características basales‡</i>				
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/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
Recuento de CD4 > 50 y ≤ 200 células/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
Recuento de CD4 > 200 células/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
<i>Puntuación de sensibilidad (PSG)§</i>				
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)
Cambio medio en el recuento de células CD4 (IC 95%), células/mm³				
Todos los pacientes†	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
<i>Características basales‡</i>				
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/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
Recuento de CD4 > 50 y ≤ 200 células/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
Recuento de CD4 > 200 células/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
<i>Puntuación de sensibilidad (PSG)§</i>				
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 periodo basal y TBO que no incluyese al menos un agente activo potente.

Cambio a raltegravir

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

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

Pacientes adultos no tratados previamente

STARTMRK (ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento activo) evaluó la seguridad y actividad antirretroviral de raltegravir 400 mg dos veces al día frente a efavirenz 600 mg al acostarse, en una combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato, en pacientes infectados con el VIH no tratados previamente con ARN del VIH > 5.000 copias/ml. La aleatorización se estratificó en la selección según las concentraciones de ARN del VIH (≤ 50.000 copias/ml y > 50.000 copias/ml) y el estatus de hepatitis B o C (positivo o negativo).

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

Resultados del análisis de 48 y 240 semanas

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

400 mg dos veces al día de STARTMRK se muestran en la Tabla siguiente.

Tabla Resultado de eficacia en las semanas 48 y 240

Estudios STARTMRK Parámetro	48 semanas		240 semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N=282)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N=282)
Porcentaje de ARN del VIH < 50 copias/ml (IC 95%)				
Todos los pacientes†	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Características basales‡				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
ARN del VIH \leq 100.000 copias/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Recuento de CD4 \leq 50 células/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
Recuento de CD4 > 50 y \leq 200 células/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
Recuento de CD4 > 200 células/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Subtipo viral Clado B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Subtipo viral Clado no B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Cambio medio en el recuento de células CD4 (IC 95%), células/mm³				
Todos los pacientes†	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Características basales‡				

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 ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
Recuento de CD4 > 50 y ≤ 200 células/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
Recuento de CD4 > 200 células/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Subtipo viral Clado B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
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.

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad

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

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

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

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

ARN del VIH <50 copias/ml	54%	57%
Media del incremento del recuento de células CD4 respecto a la basal (%)	119 células/mm3 (3,8%)	156 células/mm3 (4,6%)

Lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad

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

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

Parámetro	N=26	
Demográficos		
Edad (años), mediana [intervalo]	28 [4 -100]	
Género masculino	65%	
Raza		
Caucásica	8%	
Negra	85%	
Características basales		
ARN plasmático del VIH-1 (log10 copias/ml), media [intervalo]	5,7 [3,1 - 7]	
Recuento de células CD4 (células/mm3), mediana [intervalo]	1.400 [131 -3.648]	
Porcentaje de CD4, mediana [intervalo]	18,6% [3,3 – 39,3]	
ARN del VIH-1>100.000 copias/ml	69%	
CDC para VIH categoría B o C	23%	
Uso previo de un ART por clase		
INNTI	73%	
INTI	46%	
IP	19%	
	Semana 24	Semana 48
Respuesta		
Descenso ≥ 1 log10 ARN del VIH respecto a la basal o <400 copias/ml	91%	85%
ARN del VIH <50 copias/ml	43%	53%
Media del incremento del recuento de células CD4 respecto a la basal (%)	500 células/mm3 (7,5%)	492 células/mm3 (7,8%)
Fracaso virológico		
Ausencia de respuesta	0	0
Rebote	0	4
Número con genotipo disponible*	0	2

*Un paciente tenía una mutación en la posición 155.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

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

Mutagenicidad

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

MSD ARGENTINA SRL
Fam. Alejandro H. Palomas
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO



Carcinogenicidad

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

Toxicidad relacionada con el desarrollo

Raltegravir no fue teratogénico 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 400 mg dos veces al día según el AUC₀₋₂₄ hr. No se observaron efectos sobre el desarrollo con una exposición 3,4 veces mayor que la exposición que se alcanza en los seres humanos con la dosis de 400 mg dos veces al día según el AUC₀₋₂₄ 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 Gránulos para suspensión oral se presenta en envases conteniendo 60 sobres de dosis única, 2 vasos de mezcla y 2 jeringas (5 mL) de dosificación oral.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 20 y 25°C. Excursiones permitidas entre 15 y 30°C. Conservar en su envase original. No abrir el sobre hasta el momento de su utilización.

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: **Patheon Pharmaceuticals Inc.**, 2110 E. Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45237, Estados Unidos.

Empaque primario y secundario en: **Merck Sharp & Dohme Corp.**, 4633 Merck Road, Wilson, NC, 27893, Estados Unidos.

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

Última revisión ANMAT:

MK0518-ARG-2017-016268

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: prospecto isentress granulos p suspension

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
ISENTRESS®
Raltegravir 400 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, 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 y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar ISENTRESS?
3. ¿Cómo tomar ISENTRESS?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ISENTRESS
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es ISENTRESS y para qué se utiliza?

¿Qué es ISENTRESS?

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

¿Cómo actúa ISENTRESS?

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

Esto significa que su cuerpo puede luchar mejor contra la infección.

¿Cuándo se debe utilizar ISENTRESS?

ISENTRESS se utiliza para tratar a adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de 4 semanas que están infectados con el VIH. Su médico le ha prescrito ISENTRESS para que le ayude a controlar la infección por el VIH que padece.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar ISENTRESS?

No tome ISENTRESS:

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Recuerde que ISENTRESS no cura la infección por el VIH. Esto significa que puede seguir presentando infecciones u otras enfermedades relacionadas con el VIH. Debe seguir acudiendo a la consulta del médico regularmente mientras toma este medicamento.

Problemas de salud mental

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

Problemas óseos

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

Problemas hepáticos

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

Transmisión del VIH a otras personas

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

Infecciones

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

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

Problemas musculares

Contacte inmediatamente con su médico, farmacéutico o enfermero si nota dolor muscular inexplicable, 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 o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento con o sin receta.

ISENTRESS puede interactuar con otros medicamentos.

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

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

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período 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 no está recomendado en el embarazo, porque no se ha estudiado en mujeres embarazadas.
- Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque los bebés podrían infectarse por el VIH a través de la leche materna. Pregunte a su médico cuál es la mejor forma de alimentar a su hijo.

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

Conducción y uso de máquinas

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

ISENTRESS comprimidos recubiertos contiene lactosa

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

3. ¿Cómo tomar ISENTRESS?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

ISENTRESS se debe usar en combinación con otros medicamentos para la infección por el VIH.

¿Qué cantidad se debe tomar?

Adultos

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

Uso en niños y adolescentes

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

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

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

Si toma más ISENTRESS del que debe

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

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

Si olvidó tomar ISENTRESS

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

Si interrumpe el tratamiento con ISENTRESS

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

No deje de tomarlo, porque:

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

- infecciones por herpes incluido herpes zoster
- anemia incluida la producida por deficiencia de hierro
- signos y síntomas de infección o inflamación
- trastorno mental
- intento o intención de suicidio
- inflamación de estómago
- inflamación de hígado
- fallo hepático
- erupción 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

Conservar a temperatura por debajo de los 30°C. Mantener en el envase cerrado.

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

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

Además, ISENTRESS contiene los siguientes ingredientes inactivos: Celulosa microcristalina 169,4 mg; Lactosa monohidrato 26,06 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 69,5 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 43,44 mg; Polietilenglicol (Poloxamer 407) 104,3 mg; Estearil fumarato de sodio 8,69 mg; Estearato de magnesio 13,03 mg; OPADRY II Rosa (85F94224) 26,06 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:

Merck Sharp & Dohme Corp., 2778 South East Side Highway Elkton, VA, 22827, Estados Unidos

Merck Sharp & Dohme Corp., 770 Sumney Pike, West Point, PA, 19486, Estados Unidos

Merck Sharp & Dohme Corp., 4633 Merck Road, Wilson, NC, 27893, Estados Unidos

Merck Sharp & Dohme Corp., 126 E Lincoln Ave. Tahway, NJ, 07065, Estados Unidos



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



Empaque primario alternativo en:

Merck Sharp & Dohme de México SA de CV, Av. División del Norte 3377, Col- Xotipingo, México

Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, 2031, BN Haarlem, Holanda

Empaque secundario alternativo en:

Merck Sharp & Dohme de México SA de CV, Av. División del Norte 3377, Col- Xotipingo, México

MSD Argentina S.R.L., Ruta 8 Km 60, Calle 9 S/N, Parque Industrial Pilar, Prov. de Buenos Aires

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

¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?

Este prospecto se revisó por última vez en:

MK0518-ARG-2017-016268

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TECNICO
APODERADO



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: inf paciente isentress compr recubiertos

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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
ISENTRESS®
Raltegravir 25 mg – 100 mg
Comprimidos masticables – 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, por favor lea atentamente esta información con su hijo.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

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

Contenido del prospecto

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

1. ¿Qué es ISENTRESS y para qué se utiliza?

¿Qué es ISENTRESS?

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

¿Cómo actúa ISENTRESS?

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

Esto significa que su cuerpo puede luchar mejor contra la infección.

¿Cuándo se debe utilizar ISENTRESS?

ISENTRESS se utiliza para tratar a adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de 4 semanas que están infectados con el VIH. Su médico le ha prescrito ISENTRESS para que le ayude a controlar la infección por el VIH que padece.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar ISENTRESS?

No tome ISENTRESS:

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Recuerde que ISENTRESS no cura la infección por el VIH. Esto significa que puede seguir presentando infecciones u otras enfermedades relacionadas con el VIH. Debe seguir acudiendo a la consulta del médico regularmente mientras toma este medicamento.

Problemas de salud mental

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

Problemas óseos

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

Problemas hepáticos

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

Transmisión del VIH a otras personas

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

Infecciones

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

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

Problemas musculares

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

Problemas de la piel

Contacte inmediatamente con su médico si presenta una erupción 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 o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento con o sin receta.

ISENTRESS puede interactuar con otros medicamentos.

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

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

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período 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 no está recomendado en el embarazo, porque no se ha estudiado en mujeres embarazadas.
- Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque los bebés podrían infectarse por el VIH a través de la leche materna. Pregunte a su médico cuál es la mejor forma de alimentar a su hijo.

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

Conducción y uso de máquinas

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

ISENTRESS comprimidos masticables contiene fructosa y sorbitol

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

Los edulcorantes que contiene este medicamento pueden ser perjudiciales para los dientes.

ISENTRESS comprimidos masticables contiene aspartamo

ISENTRESS contiene aspartamo, fuente de fenilalanina, que puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria.

3. ¿Cómo tomar ISENTRESS?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

ISENTRESS se debe usar en combinación con otros medicamentos para la infección por el VIH.

Si fuese necesario, el comprimido masticable de 100 mg se puede dividir en mitades iguales. No obstante, se debe evitar fraccionar los comprimidos.

¿Qué cantidad se debe tomar?

Dosis para niños entre 2 y 11 años de edad

Su médico le recomendará la dosis adecuada de comprimidos masticables dependiendo de la edad y el peso del niño. Esta dosis no debe exceder los 300 mg dos veces al día. Su médico le dirá cuántos comprimidos masticables debe tomar el niño.

ISENTRESS además está disponible en comprimido de 400 mg y en granulado para suspensión oral.

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

Los niños deben acudir a las visitas programadas con su médico ya que su dosis de ISENTRESS se debe ajustar a medida que se hacen mayores, crecen o ganan peso. Su médico puede querer además recetarles el comprimido de 400 mg cuando sean capaces de tragar un comprimido.

Este medicamento se puede tomar con o sin alimentos o bebidas.

Si toma más ISENTRESS del que debe

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

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

Si olvidó tomar ISENTRESS

- Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde de que ~~no la ha tomado~~.

- No obstante, si es hora de tomar la dosis siguiente, no tome la dosis olvidada y siga su pauta posológica habitual.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con ISENTRESS

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

No deje de tomarlo, porque:

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

- infecciones por herpes incluido herpes zoster
- anemia incluida la producida por deficiencia de hierro
- signos y síntomas de infección o inflamación
- trastorno mental
- intento o intención de suicidio
- inflamación de estómago
- inflamación de hígado
- fallo hepático
- erupción 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

Conservar entre 20°C y 25°C. Excursiones permitidas entre 15 y 30 ° C. Conservar en envase original con la tapa del frasco bien cerrada. Mantener el disecante dentro del frasco para proteger el producto de 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

El principio activo es raltegravir.

Comprimidos masticables de 25 mg

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

Además, ISENTRESS contiene los siguientes ingredientes inactivos: Hidroxipropilcelulosa 2,362; OPADRY® YS-1-19025-A Claro 1,771 mg; Surelease® E-7-19040 2,657 mg; Sucralosa 2,334 mg; Sacarina sódica 6,999 mg; Citrato de sodio dihidrato 1,167 mg; Manitol 153,84 mg; Óxido de hierro amarillo 1,167 mg; Glicirricinato monoamónico (Magnasweet® 135) 2,334 mg; Sabor natural banana WONF Durarome® 501392 4,667 mg; Sabor natural y artificial naranja 501331 TP0551 6,999 mg; Sabor natural y artificial de enmascaramiento 501482 TP0551 4,667 mg; Crospovidona 11,67 mg; Estearato de magnesio 1,167 mg; Estearil fumarato de sodio 2,334 mg.

Comprimidos masticables de 100 mg

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

Además, ISENTRESS contiene los siguientes ingredientes inactivos: Hidroxipropilcelulosa 9,448 mg; Opadry® YS-1-19025-A Claro 7,085 mg; Surelease® E-7-19040 10,63 mg; Sucralosa 4,667 mg; Sacarina sódica 14,00 mg; Citrato



de sodio dihidrato 2,333 mg; Manitol 239,6 mg; Óxido de hierro rojo 0,28 mg; Óxido de hierro amarillo 2,333 mg; Glicirricinato monoamónico (Magnasweet® 135) 4,667 mg; Sabor natural banana WONF Durarome® 501392 TD0991 9,334 mg; Sabor natural y artificial naranja 501331 TP0551 14,00 mg; Sabor natural y artificial de enmascaramiento 501482 TP0551 9,334 mg; Crospovidona 23,34 mg; Estearato de magnesio 2,334 mg; Estearil fumarato de sodio 4,667 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. Wiese - Farmacéutica

Fabricado por: **Patheon Pharmaceuticals Inc.**, 2110 E. Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45237, Estados Unidos.

Empaque primario y secundario en: **Merck Sharp & Dohme BV**, Waarderweg 39, 2031, BN Haarlem, 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

¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?

Este prospecto se revisó por última vez en:

MK0518-ARG-2017-016268

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: inf paciente isentress compr masticables

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



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
ISENTRESS®
Raltegravir 100 mg
Gránulos para suspensión oral – Vía oral
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Si usted es el padre o el cuidador de un niño que está tomando ISENTRESS, por favor lea atentamente esta información. Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a administrar este medicamento a su hijo, porque contiene información importante.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

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

Contenido del prospecto

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

1. ¿Qué es ISENTRESS y para qué se utiliza?

¿Qué es ISENTRESS?

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

¿Cómo actúa ISENTRESS?

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

Esto significa que su cuerpo puede luchar mejor contra la infección.

¿Cuándo se debe utilizar ISENTRESS?

ISENTRESS se utiliza para tratar a adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de 4 semanas que están infectados con el VIH. Su médico le ha prescrito ISENTRESS para que le ayude a controlar la infección por el VIH que padece.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar ISENTRESS?

No tome ISENTRESS:

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Recuerde que ISENTRESS no cura la infección por el VIH. Esto significa que puede seguir presentando infecciones u otras enfermedades relacionadas con el VIH. Debe seguir acudiendo a la consulta del médico regularmente mientras toma este medicamento.



Problemas de salud mental

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

Problemas óseos

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

Problemas hepáticos

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

Transmisión del VIH a otras personas

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

Infecciones

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

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

Problemas musculares

Contacte inmediatamente con su médico, farmacéutico o enfermero si nota dolor muscular inexplicable, 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 o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento con o sin receta.

ISENTRESS puede interactuar con otros medicamentos.

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

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

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período 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 no está recomendado en el embarazo, porque no se ha estudiado en mujeres embarazadas.
- Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque los bebés podrían infectarse por el VIH a través de la leche materna. Pregunte a su médico cuál es la mejor forma de alimentar a su hijo.

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

Conducción y uso de máquinas

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

ISENTRESS gránulos para suspensión oral contiene fructosa, sorbitol y sacarosa

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

Los edulcorantes que contiene este medicamento pueden ser perjudiciales para los dientes.

3. ¿Cómo tomar ISENTRESS?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

ISENTRESS se debe usar en combinación con otros medicamentos para la infección por el VIH.

- Ver la sección "Instrucciones de uso" al final de este prospecto para consultar cómo preparar y administrar una dosis de ISENTRESS gránulos para suspensión oral.
- Debe administrar a su hijo el granulado para suspensión oral dentro de los 30 minutos siguientes a la mezcla.

¿Qué cantidad se debe tomar?

Dosis para lactantes a partir de 4 semanas de edad y con un peso de al menos 3 kg.

Su médico le recomendará la dosis adecuada de los gránulos para suspensión oral dependiendo de la edad y el peso del lactante. Su médico le dirá qué cantidad de la suspensión oral debe tomar el lactante.

ISENTRESS además está disponible en comprimido de 400 mg y en comprimido masticable.

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

Los niños deben acudir a las visitas programadas con su médico ya que su dosis de ISENTRESS se debe ajustar a medida que se hacen mayores, crecen o ganan peso. Su médico puede querer además recetarles el comprimido de 400 mg cuando sean capaces de tragar un comprimido.

Este medicamento se puede tomar con o sin alimentos o bebidas.

Si toma más ISENTRESS del que debe

No tome más ISENTRESS de lo que le ha recomendado el médico. Si toma más de lo que debiera, 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) 4654-6648/4658-7777

Si olvidó tomar ISENTRESS

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

- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con ISENTRESS

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

No deje de tomarlo, porque:

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

- infecciones por herpes incluido herpes zoster
- anemia incluida la producida por deficiencia de hierro
- signos y síntomas de infección o inflamación
- trastorno mental
- intento o intención de suicidio
- inflamación de estómago
- inflamación de hígado
- fallo hepático
- erupción 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

Conservar entre 20 y 25°C. Excursiones permitidas entre 15 y 30°C. Conservar en su envase original. No abrir el sobre hasta el momento de su utilización.

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

El principio activo es raltegravir. Cada sobre de un solo uso de granulos para suspensión oral contiene 100 mg de raltegravir (potásico).

Además, ISENTRESS contiene los siguientes componentes: Hidroxipropilcelulosa 9,442 mg; Opadry® YS-1-19025-A Claro 7,081 mg; Surelease® E-7-19040 10,62 mg; Sucralosa 2,330 mg; Manitol 193,2 mg; Magnasweet® 135 2,330 mg; Sabor natural banana WONF Durarome® 501392 TD0991 9,330 mg; Crospovidona 23,32 mg; Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica 93,30 mg; Estearato de magnesio 6,997 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: **Patheon Pharmaceuticals Inc.**, 2110 E. Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45237, Estados Unidos.

Empaque primario y secundario en: **Merck Sharp & Dohme Corp.**, 4633 Merck Road, Wilson, NC, 27893, Estados Unidos.

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

¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?

Este prospecto se revisó por última vez en:

MK0518-ARG-2017-016268

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Bañeras
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: inf paciente isentress granulos p suspension

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