



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-20357263-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-20357263-APN-DGA#ANMAT 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 / RALTEGRAVIR (COMO RALTEGRAVIR POTÁSICO) 400 mg y 600 mg; COMPRIMIDOS MASTICABLES / RALTEGRAVIR (COMO RALTEGRAVIR POTÁSICO) 25 mg y 100 mg; y GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL / RALTEGRAVIR (COMO RALTEGRAVIR POTÁSICO) 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 la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del 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 sus modificatorios.

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 / RALTEGRAVIR (COMO RALTEGRAVIR POTÁSICO) 400 mg y 600 mg; COMPRIMIDOS MASTICABLES / RALTEGRAVIR (COMO RALTEGRAVIR POTÁSICO) 25 mg y 100 mg; y GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL / RALTEGRAVIR (COMO RALTEGRAVIR POTÁSICO) 100 mg; los nuevos proyectos de prospectos obrantes en los documentos IF-2023-24441725-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-24441138-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-24440769-APN-DERM#ANMAT e IF-2023-24440440-APN-DERM#ANMAT

e información para el paciente obrantes en los documentos IF-2023-24441595-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-24441009-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-24440644-APN-DERM#ANMAT e IF-2023-24440296-APN-DERM#ANMAT.

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.

EX-2023-20357263-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

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. Ver sección 4. Posibles efectos adversos.

Contenido del prospecto

1. Qué es ISENTRESS y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ISENTRESS
3. Cómo tomar ISENTRESS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ISENTRESS
6. Contenido del envase e información adicional
7. **Instrucciones de uso** – ver el prospecto para consultar cómo preparar y administrar el medicamento

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

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

Cómo actúa ISENTRESS

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

Cuándo se debe utilizar ISENTRESS

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L

ISENTRESS se utiliza para tratar a adultos, adolescentes, niños y lactantes que están infectados con el VIH y para tratar a bebés recién nacidos expuestos a la infección por el VIH-1 a través de la madre. Su médico le ha prescrito ISENTRESS para que le ayude a controlar la infección por el VIH que padece.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ISENTRESS

No tome ISENTRESS:

- si es alérgico a raltegravir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6. Contenido del envase e información adicional).

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.

Infecciones

Si nota algún síntoma de infección, tales como fiebre y/o se encuentra mal, comuníquese a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente. Algunos pacientes con infección por el VIH avanzada y que han sufrido anteriormente infecciones oportunistas pueden presentar signos y síntomas de inflamación a causa de las infecciones anteriores poco

después de empezar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a la mejora de la respuesta inmunitaria del organismo, que permite al organismo luchar contra infecciones que es posible que ya tuviera pero que no producían síntomas obvios.

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

Problemas musculares

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

Problemas de la piel

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

Otros medicamentos e ISENTRESS

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

ISENTRESS puede interactuar con otros medicamentos.

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

- antiácidos (un medicamento que contrarresta o neutraliza el ácido del estómago y alivia la indigestión y el ardor de estómago). No se recomienda tomar ISENTRESS con algunos antiácidos (aquellos que contienen aluminio y/o magnesio). Consulte a su médico sobre otros antiácidos que usted pueda tomar.
- sales de hierro (para tratar y prevenir la deficiencia de hierro o la anemia). Debe esperar al menos dos horas entre la toma de sales de hierro y la toma de ISENTRESS, ya que estos medicamentos pueden reducir la eficacia de ISENTRESS.
- 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.

Toma de ISENTRESS con alimentos y bebidas

Ver sección 3. Cómo tomar ISENTRESS.

Embarazo y lactancia

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

- Los gránulos para suspensión oral de ISENTRESS no están recomendados en el embarazo, porque no se han estudiado en mujeres embarazadas.
- No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.
- Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, debe consultar con su médico lo antes posible.

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

Este medicamento contiene hasta 0,5 mg de fructosa en cada sobre.

La fructosa puede dañar los dientes.

ISENTRESS gránulos para suspensión oral contiene sorbitol

Este medicamento contiene hasta 1,5 mg de sorbitol (E420) en cada sobre.

ISENTRESS gránulos para suspensión oral contiene sacarosa

Este medicamento contiene hasta 4,7 mg de sacarosa en cada sobre.

La sacarosa puede perjudicar los dientes.

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

ISENTRESS gránulos para suspensión oral contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar ISENTRESS

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

- Ver las Instrucciones de uso en el prospecto para consultar cómo preparar y administrar una dosis de ISENTRESS. Conserve el prospecto y siga las instrucciones cada vez que prepare el medicamento. Lleve este prospecto a las citas de su hijo.

- Asegúrese de que el médico, farmacéutico o enfermero le explique cómo mezclar y administrar la dosis correcta a su hijo.
- Los gránulos se deben mezclar con agua antes de su uso y se los debe administrar a su hijo dentro de los 30 minutos siguientes a la mezcla.
- La dosis variará con el tiempo. Asegúrese de seguir las instrucciones de su médico. El médico le dirá si deja de administrar ISENTRESS a su bebé y cuándo.

Qué cantidad se debe tomar

Su médico le recomendará la dosis adecuada 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.

Su hijo puede tomar este medicamento con o sin alimentos o bebidas.

ISENTRESS además está disponible en comprimido de 400 mg, en comprimido de 600 mg y en comprimido masticable. No intercambiar entre los gránulos para suspensión oral, el comprimido masticable, el comprimido de 600 mg o el comprimido de 400 mg sin consultar primero con el médico de su hijo, farmacéutico o enfermero.

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

Si toma más ISENTRESS del que debe

No tome más ISENTRESS de lo que le ha recomendado el médico. Si toma más de lo que debiera, consulte a su médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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 de tipo alérgico
- determinados tipos de problemas del riñón
- ingestión del medicamento en cantidades superiores a las recomendadas

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

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

- disminución del apetito
- problemas para dormir; sueños extraños; pesadillas; comportamiento anormal; sensación de tristeza profunda y falta de autoestima
- mareos; dolor de cabeza
- vértigo
- flatulencia o gases; dolor abdominal; diarrea; cantidad excesiva de gas en el estómago o en el intestino; náuseas; vómitos; indigestión; eructos
- determinados tipos de erupción (con mayor frecuencia cuando se usa en combinación con darunavir)

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L

- 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 gránulos para suspensión oral contiene raltegravir* (como sal potásica) 100 mg.

*Libre de fenol

Además, ISENTRESS contiene los siguientes componentes: Hidroxipropilcelulosa; Opadry® YS-1-19025-A Claro; Surelease® E-7-19040; Sucralosa; Manitol; Magnasweet® 135; Sabor natural banana WONF Durarome® 501392 TD0991; Crospovidona; Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica; Estearato de magnesio.

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.

PRESENTACIONES

ISENTRESS Gránulos para suspensión oral se presenta en:

- Envases conteniendo 60 sobres de dosis única, 2 jeringas de administración oral de 1 ml, 2 jeringas de administración oral de 3 ml, 2 jeringas de administración oral de 10 ml y 2 vasos de mezcla.
- Envases conteniendo 60 sobres de dosis única, 2 vasos de mezcla y 2 jeringas (5 ml) de dosificación oral.

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

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

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. **www.msd.com.ar**
Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica

¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?

Este prospecto se revisó por última vez en:

MK-0518_EMEA/H/C/000860/IB/0103_patient_000025431_AR-UY

INSTRUCCIONES DE USO

Lleve este prospecto a las citas de su hijo.

ISENTRESS®

Raltegravir 100 mg

Gránulos para suspensión oral – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Instrucciones de uso

para bebés

Asegúrese de leer y entender estas instrucciones de uso.

Antes de comenzar

Nota: Asegúrese de que su médico le enseñe cómo preparar y administrar ISENTRESS para suspensión oral.

- Asegúrese que comprende estas instrucciones antes de comenzar. Si no está seguro, contacte con su médico.
- Es muy importante que mida el agua e ISENTRESS cuidadosamente usando la jeringa correcta.
- Antes de administrar ISENTRESS a su hijo, compruebe la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento está impresa en el estuche y en los sobres de ISENTRESS.
- La cantidad de ISENTRESS depende de la edad y el peso de su hijo, por lo que variará con el transcurso del tiempo. Su médico le dirá la dosis correcta en cada revisión después de pesar a su hijo.
Asegúrese de acudir a sus citas médicas, para así obtener nueva información sobre la dosis a medida que su hijo crece.
Durante la primera semana de vida de su hijo, le administrará ISENTRESS una vez al día. Después de este periodo, se lo dará dos veces al día.
- Este prospecto le dice cómo:
 - Mezclar ISENTRESS en un líquido
 - Medir la dosis correcta con una jeringa
 - Administrar ISENTRESS a su hijo
 - Realizar la limpieza

Contenido del kit

- Estuche



- Instrucciones (este prospecto)



- 2 vasos dosificadores



- 60 sobres de ISENTRESS gránulos para suspensión oral



- 6 jeringas



2 jeringas **azules** (10 ml)



2 jeringas **verdes** (3 ml)



2 jeringas **blancas** (1 ml)

El kit contiene un vaso dosificador extra y un juego de jeringas por si una se pierde o se daña. No use ningún vaso dosificador o jeringa dañados.

Paso 1. Preparación previa

- Coloque a su hijo en un lugar seguro. Necesitará ambas manos para preparar ISENTRESS.
- Lávese las manos con jabón y agua.
- Saque lo que necesite para preparar una dosis y colóquelo sobre una superficie limpia:



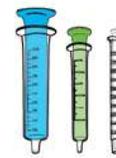
1 vaso dosificador
(abra la tapa del vaso dosificador usando la pestañita)



1 sobre de ISENTRESS gránulos



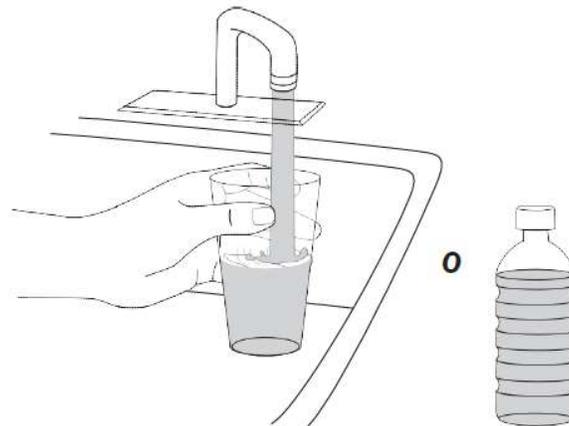
Un vaso limpio



3 jeringas
(Tenga lista una de cada tamaño, aunque solo necesite 1 o 2, dependiendo de la dosis)

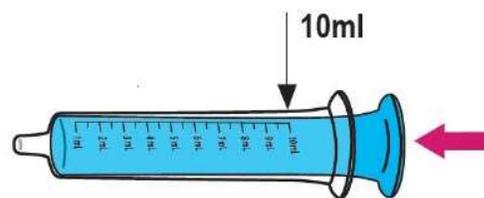
Paso 2. Llene un vaso con agua

Llene el vaso limpio con agua potable a temperatura ambiente procedente de la canilla o usando agua embotellada.

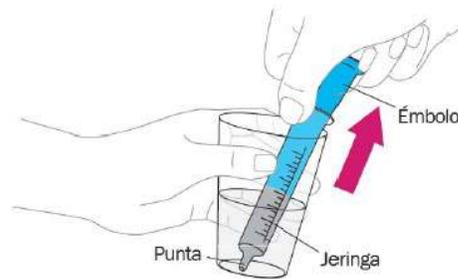


Paso 3. Llene la jeringa azul con agua

Empuje el émbolo de la jeringa azul hacia el interior de la jeringa hasta que haga tope.

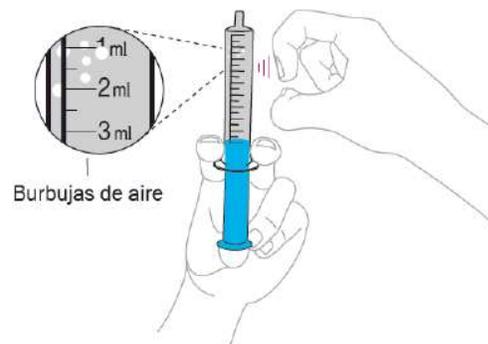


Coloque la punta de la jeringa en el vaso de agua.
Tire hacia atrás del émbolo.
Deténgase cuando llegue a la marca de 10 ml.

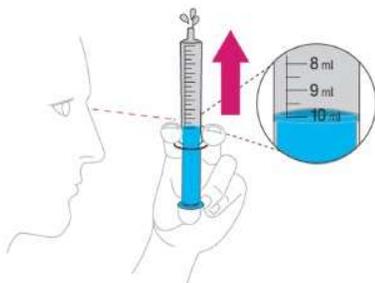


Paso 4. Comprobar si hay burbujas de aire

Sostenga la jeringa con la punta hacia arriba.
Dale un toque con el dedo para desplazar cualquier burbuja de aire hacia arriba.



Lentamente empuje hacia arriba el émbolo para que salga el aire.



Vuelva a verificar la cantidad de agua en la jeringa. Si es inferior a 10 ml, vuelva a colocar la punta en el agua y vuelva a tirar del émbolo hasta que llegue a la marca de 10 ml.

Paso 5. Añada los 10 ml de agua al vaso dosificador

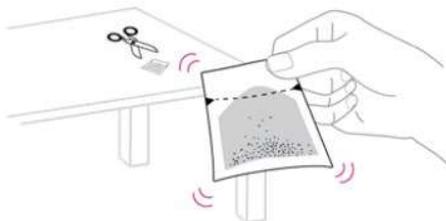


Paso 6. Añada ISENTRESS al vaso dosificador

Nota para antes de añadir ISENTRESS:

¡Asegúrese de que usted y su hijo estén preparados! Después de mezclar ISENTRESS, úselo en los siguientes 30 minutos.

Deseche cualquier sobrante de ISENTRESS después de administrar la dosis a su hijo.



Tome un sobre de ISENTRESS y agite los gránulos hasta el fondo del sobre.

Rasgue o corte para abrir el sobre y añada todos los gránulos al agua del vaso dosificador. Asegúrese que el sobre se queda completamente vacío.

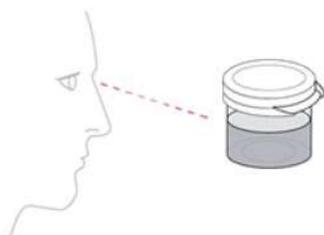


Paso 7. Mezcle ISENTRESS y el agua

Ajuste la tapa del vaso dosificador cerrado.

Agite suavemente el vaso dosificador, durante 45 segundos, con un movimiento circular para mezclar los gránulos y el agua. Usar un reloj o temporizador durante 45 segundos.

NO AGITAR la mezcla



Compruebe y asegúrese que los gránulos estén mezclados.

Si no están mezclados, remuévalos un poco más.

La mezcla debe verse turbia.

Paso 8. Compruebe la dosis prescrita

Use la cantidad de dosis en "ml" prescrita por el médico.

Recuerde que la dosis puede variar cada vez que acuda al médico, así que asegúrese de tener toda la información reciente. ¡Asegúrese de acudir a todas sus citas médicas para que su hijo reciba la dosis correcta!

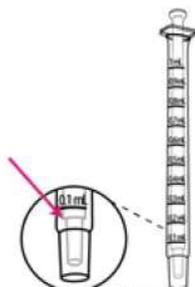
Paso 9. Elija la jeringa que necesita

Elija la jeringa correcta para la dosis de su hijo:

BLANCA

(1 ml)

Para 1 ml o menos



VERDE

(3 ml)

Para 1,5 ml a 3 ml



AZUL

(10 ml)

Para 3,5 ml a 10 ml



Mueva esta parte del émbolo hacia la marca correcta en la jeringa.

Después, busque en el cilindro de la jeringa la marca de ml que coincida con la dosis de su hijo.

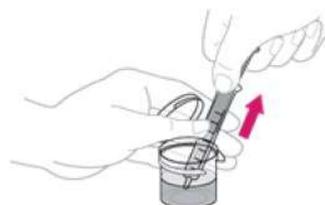
Paso 10. Mida la cantidad de ISENTRESS

Empuje el émbolo hacia el interior del cilindro de la jeringa hasta que haga tope.



Ponga la punta de la jeringa en el vaso dosificador con el preparado de ISENTRESS y tire hacia atrás del émbolo.

Deténgase cuando llegue a la línea que coincida con la dosis prescrita para su hijo.



IMPORTANTE:

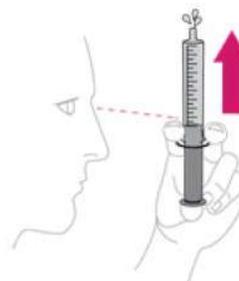
- La dosis de su hijo puede ser diferente a la que se muestra en esta figura.
- Por lo general, quedarán restos del preparado de ISENTRESS en el vaso dosificador.

Paso 11. Comprobar si hay burbujas de aire

Sostenga la jeringa con la punta hacia arriba.
 Dele un toque con el dedo para mover cualquier burbuja de aire hacia arriba.



Lentamente empuje hacia arriba el émbolo para que salga el aire.



Vuelva a verificar la cantidad de ISENTRESS en la jeringa.
 Si es menor que la dosis prescrita, vuelva a colocar la punta en el vaso dosificador con el preparado de ISENTRESS y tire hacia atrás del émbolo hasta que llegue a la marca de dosis correcta.

Paso 12. Administre ISENTRESS a su bebé

Coloque la punta de la jeringa dentro de la boca de su hijo de tal forma que toque la mejilla izquierda o derecha.



Empuje lentamente el émbolo para administrar el preparado de ISENTRESS. Si su hijo se queja, saque la punta de la jeringa de la boca y vuelva a intentarlo. Es importante que su hijo tome toda la dosis prescrita (es normal que quede algún resto en la punta de la jeringa).

IMPORTANTE: Si su hijo no toma toda la dosis prescrita o escupe parte de ella, contacte con su médico para saber qué hacer.

Paso 13. Limpieza

Vierta el sobrante del preparado de ISENTRESS a la basura.

No lo vierta en la pileta.

Retire los émbolos de las jeringas utilizadas.

Lave a mano las jeringas, los émbolos y el vaso dosificador con agua tibia y jabón para lavar platos.

No lavar en el lavavajillas.

Enjuague con agua y seque al aire.

Ponga todo en un lugar limpio y seco.



¿Cómo debo conservar ISENTRESS?

Conservar 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.

Asegúrese de acudir a sus citas médicas para que sepa siempre cuánto ISENTRESS debe administrar.

MK-0518_EMEA/H/C/000860/IB/0103_patient_000025431_AR-UY



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-20357263 INF PTE Granulado Susp

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.06 17:23:15 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.06 17:23:17 -03:00

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. Ver sección 4. Posibles efectos adversos

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ISENTRESS

No tome ISENTRESS:

- si es alérgico a raltegravir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6. Contenido del envase e información adicional).

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.

Infecciones

Si nota algún síntoma de infección, tales como fiebre y/o se encuentra mal, comuníquese a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente. Algunos pacientes con infección por el VIH avanzada y que han sufrido anteriormente infecciones oportunistas pueden presentar signos y síntomas de inflamación a causa de las infecciones anteriores poco después de empezar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a la mejora de la

respuesta inmunitaria del organismo, que permite al organismo luchar contra infecciones que es posible que ya tuviera pero que no producían síntomas obvios.

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

Problemas musculares

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

Problemas de la piel

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

Otros medicamentos e ISENTRESS

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

ISENTRESS puede interactuar con otros medicamentos.

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

- antiácidos (un medicamento que contrarresta o neutraliza el ácido del estómago y alivia la indigestión y el ardor de estómago). No se recomienda tomar ISENTRESS con algunos antiácidos (aquellos que contienen aluminio y/o magnesio). Consulte a su médico sobre otros antiácidos que usted pueda tomar.
- sales de hierro (para tratar y prevenir la deficiencia de hierro o la anemia). Debe esperar al menos dos horas entre la toma de sales de hierro y la toma de ISENTRESS, ya que estos medicamentos pueden reducir la eficacia de ISENTRESS.
- rifampicina (un medicamento utilizado para tratar algunas infecciones como la tuberculosis), ya que pueden disminuir sus niveles de ISENTRESS. Si usted está tomando rifampicina, su médico puede considerar aumentar su dosis de ISENTRESS.

Toma de ISENTRESS con alimentos y bebidas

Ver sección 3. Cómo tomar ISENTRESS

Embarazo y lactancia

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

- Los comprimidos masticables de ISENTRESS no están recomendados en el embarazo, porque no se han estudiado en mujeres embarazadas.
- No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.
- Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, debe consultar con su médico lo antes posible.

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 25 mg comprimido masticable

ISENTRESS 25 mg comprimido masticable contiene fructosa

Este medicamento contiene hasta 0,54 mg de fructosa en cada comprimido.

La fructosa puede dañar los dientes.

ISENTRESS 25 mg comprimido masticable contiene sorbitol

Este medicamento contiene hasta 1,5 mg de sorbitol (E 420) en cada comprimido.

ISENTRESS 25 mg comprimido masticable contiene sacarosa

Este medicamento contiene hasta 3,5 mg de sacarosa en cada comprimido masticable de 25 mg.

La sacarosa puede perjudicar los dientes.

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

ISENTRESS 25 mg comprimido masticable contiene aspartamo

Este medicamento contiene hasta 0,47 mg de aspartamo (E 951) en cada comprimido masticable de 25 mg, que equivale a hasta 0,05 mg de fenilalanina. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN), una enfermedad genética rara en la que la fenilalanina se acumula debido a que el organismo no es capaz de eliminarla correctamente.

ISENTRESS 25 mg comprimido masticable contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

ISENTRESS 100 mg comprimido masticable**ISENTRESS 100 mg comprimido masticable contiene fructosa**

Este medicamento contiene hasta 1,07 mg de fructosa en cada comprimido.

La fructosa puede dañar los dientes.

ISENTRESS 100 mg comprimido masticable contiene sorbitol

Este medicamento contiene hasta 2,9 mg de sorbitol (E 420) en cada comprimido.

ISENTRESS 100 mg comprimido masticable contiene sacarosa

Este medicamento contiene hasta 7 mg de sacarosa en cada comprimido masticable de 100 mg.

La sacarosa puede perjudicar los dientes.

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

ISENTRESS 100 mg comprimido masticable contiene aspartamo

Este medicamento contiene hasta 0,93 mg de aspartamo (E 951) en cada comprimido masticable de 100 mg, que equivale a hasta 0,10 mg de fenilalanina. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN), una enfermedad genética rara en la que la fenilalanina se acumula debido a que el organismo no es capaz de eliminarla correctamente.

ISENTRESS 100 mg comprimido masticable contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

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.

El comprimido masticable de 100 mg se puede dividir en mitades iguales. No obstante, se debe evitar partir los comprimidos siempre que sea posible.

Qué cantidad se debe tomar**Dosis para niños entre 2 y 11 años de edad**

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

ISENTRESS además está disponible en comprimido de 400 mg, en comprimidos de 600 mg y en gránulos para suspensión oral.

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

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

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

Si toma más ISENTRESS del que debe

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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 de tipo alérgico
- determinados tipos de problemas del riñón
- ingestión del medicamento en cantidades superiores a las recomendadas

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

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

- disminución del apetito
- problemas para dormir; sueños extraños; pesadillas; comportamiento anormal; sensación de tristeza profunda y falta de autoestima
- mareos; dolor de cabeza
- vértigo
- flatulencia o gases; dolor abdominal; diarrea; cantidad excesiva de gas en el estómago o en el intestino; náuseas; vómitos; indigestión; eructos
- determinados tipos de erupción (con mayor frecuencia cuando se usa en combinación con darunavir)
- cansancio, cansancio o debilidad inusuales; fiebre
- valores elevados de los parámetros hepáticos; valores anormales de leucocitos; aumento de los niveles de grasa en sangre; aumento de los niveles de enzimas de las glándulas salivares o del páncreas

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

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

sangre; enzimas musculares elevadas en la sangre; azúcar en la orina; glóbulos rojos en la orina; aumento de peso; aumento del perímetro de la cintura; disminución de proteínas de la sangre (albúmina); aumento del tiempo de coagulación de la sangre

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

- hiperactividad

5. Conservación de ISENTRESS

Conservar entre 20°C y 25°C. Excursiones permitidas entre 15°C y 30°C. Conservar en su envase original con la tapa del frasco bien cerrada. Mantener el desecante 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 raltegravir* (como sal potásica) 25 mg.

Además, ISENTRESS contiene los siguientes ingredientes inactivos: Hidroxipropilcelulosa; Opadry® YS-1-19025-A claro; Surelease® E-7-19040; Sucralosa; Sacarina sódica; Citrato de sodio dihidrato; Manitol; Óxido de hierro amarillo; Glicirricinato monoamónico (Magnasweet® 135); Sabor natural banana WONF Durarome® 501392 TD0991; Sabor natural y artificial naranja 501331 TP0551; Sabor natural y artificial de enmascaramiento 501482 TP0424; Crospovidona; Estearato de magnesio; Estearil fumarato de sodio.

Comprimidos masticables de 100 mg

Cada comprimido masticable contiene raltegravir* (como sal potásica) 100 mg.

Además, ISENTRESS contiene los siguientes ingredientes inactivos: Hidroxipropilcelulosa; Opadry® YS-1-19025-A claro; Surelease® E-7-19040; Sucralosa; Sacarina sódica; Citrato de sodio dihidrato; Manitol; Óxido de hierro rojo; Óxido de hierro amarillo; Glicirricinato monoamónico (Magnasweet® 135); Sabor natural banana WONF Durarome® 501392 TD0991; Sabor natural y artificial naranja 501331 TP0551; Sabor natural y artificial de enmascaramiento 501482 TP0424; Crospovidona; Estearato de magnesio; Estearil fumarato de sodio.

*Libre de fenol.

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.

PRESENTACIONES

ISENTRESS Comprimidos masticables de 25 mg y 100 mg se presentan en envases conteniendo 60 comprimidos masticables.

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

Fabricado por: **Patheon Pharmaceuticals Inc.**, 2110 E. Galbraith Road, Cincinnati, OH 45237-1625, Estados Unidos.

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica

¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?

Este prospecto se revisó por última vez en:

MK-0518_EMEA/H/C/000860/IB/0103_patient_000025431_AR-UY



BALONAS Alejandro Hernan
CUIL 20277293820

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-20357263 INF PTE Comp Mastic

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.06 17:23:56 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.06 17:23:57 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**ISENTRESS® 600****Raltegravir 600 mg**

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

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

Si usted es el padre de un niño que toma ISENTRESS 600, por favor lea atentamente esta información con su hijo.

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es ISENTRESS 600 y para qué se utiliza**Qué es ISENTRESS 600**

ISENTRESS 600 contiene el principio activo raltegravir. ISENTRESS 600 es un medicamento antiviral que actúa frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este es el virus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Cómo actúa ISENTRESS 600

El virus produce una enzima llamada integrasa del VIH, la cual ayuda al virus a entrar en las células del organismo y a multiplicarse. ISENTRESS 600 impide que esta enzima realice su función. Cuando se utiliza con otros medicamentos, ISENTRESS 600 puede reducir la cantidad de VIH en sangre (esto se denomina su "carga viral") e incrementar el recuento de células CD4 (un tipo de glóbulos blancos que tienen un papel importante manteniendo el sistema inmunitario sano para ayudar a combatir la infección). Al reducir la cantidad de VIH en la sangre, puede mejorar el funcionamiento de su sistema inmunitario. Esto significa que su cuerpo puede luchar mejor contra la infección.

Cuándo se debe utilizar ISENTRESS 600

ISENTRESS 600 se utiliza para tratar a adultos y pacientes pediátricos con un peso de al menos 40 kg que están infectados con el VIH. Su médico le ha prescrito ISENTRESS 600 para que le ayude a controlar la infección por el VIH que padece.

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

No tome ISENTRESS 600:

- si es alérgico a raltegravir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6. Contenido del envase e información adicional).

Advertencias y precauciones

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

Recuerde que ISENTRESS 600 no cura la infección por el VIH. Esto significa que puede seguir presentando infecciones u otras enfermedades relacionadas con el VIH. Debe seguir acudiendo a la consulta del médico regularmente mientras toma este medicamento.

Problemas de salud mental

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

Problemas óseos

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

Problemas hepáticos

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

Infecciones

Si nota algún síntoma de infección, tales como fiebre y/o se encuentra mal, comuníquese a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente. Algunos pacientes con infección por el VIH avanzada y que han sufrido anteriormente infecciones oportunistas pueden presentar signos y síntomas de inflamación a causa de las infecciones anteriores poco después de empezar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a la mejora de la respuesta

inmunitaria del organismo, que permite al organismo luchar contra infecciones que es posible que ya tuviera pero que no producían síntomas obvios.

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

Problemas musculares

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

Problemas de la piel

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

Otros medicamentos e ISENTRESS 600

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

ISENTRESS 600 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)
- sales de hierro (para tratar y prevenir la deficiencia de hierro o la anemia). Debe esperar al menos dos horas entre la toma de sales de hierro y la toma de ISENTRESS, ya que estos medicamentos pueden reducir la eficacia de ISENTRESS.
- atazanavir (un medicamento antirretroviral)
- rifampicina (un medicamento utilizado para tratar algunas infecciones como la tuberculosis)
- tipranavir/ritonavir (medicamentos antirretrovirales)

Lleve consigo una lista de todos sus medicamentos para mostrársela a su médico y farmacéutico.

- Puede pedirle a su médico o farmacéutico que le dé una lista de los medicamentos que interactúan con ISENTRESS 600.
- No empiece a tomar un medicamento nuevo sin avisar a su médico. Su médico puede decirle si es seguro tomar ISENTRESS 600 con otros medicamentos.

Toma de ISENTRESS 600 con alimentos y bebidas

Ver sección 3. Cómo tomar ISENTRESS 600.

Embarazo y lactancia

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

- ISENTRESS 1.200 mg (dos comprimidos de 600 mg una vez al día) no está recomendado en el embarazo, porque no se ha estudiado en mujeres embarazadas.
- No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.
- Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, debe consultar con su médico lo antes posible.

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

Conducción y uso de máquinas

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

ISENTRESS 600 contiene lactosa

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

ISENTRESS 600 contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar ISENTRESS 600

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

ISENTRESS 600 se debe usar en combinación con otros medicamentos para la infección por el VIH.

Qué cantidad se debe tomar**Adultos, niños y adolescentes que pesen al menos 40 kg**

La dosis recomendada es de 1.200 mg tomada como dos comprimidos de 600 mg por vía oral una vez al día.

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

ISENTRESS además está disponible en comprimido de 400 mg, en comprimido masticable y en gránulos para suspensión oral.

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

Si toma más ISENTRESS 600 del que debe

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.

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

Si olvidó tomar ISENTRESS 600

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

Si interrumpe el tratamiento con ISENTRESS 600

Es importante que tome ISENTRESS 600 exactamente tal como se lo ha dicho su médico. No cambie la dosis ni deje de tomar este medicamento sin consultar primero con su médico, farmacéutico o enfermero.

No deje de tomarlo, porque:

- Es muy importante que tome todos los medicamentos para el VIH tal como se los han prescrito y en las horas del día correctas. Esto hace que los medicamentos funcionen mejor y también reduce la posibilidad de que dejen de ser capaces de combatir el VIH (a esto se le llama también “resistencia a fármacos”).
- Cuando le queden pocos comprimidos de ISENTRESS 600, vaya al médico o a la farmacia para obtener más. El motivo es que es muy importante no quedarse sin medicina, ni siquiera durante unos días. Si deja de tomar el medicamento durante unos días, puede que la cantidad de virus en la sangre aumente y, como consecuencia, que el VIH desarrolle resistencia a ISENTRESS y la enfermedad sea más difícil de tratar.

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

- infecciones por herpes incluido herpes zoster
- anemia incluida la producida por deficiencia de hierro

- signos y síntomas de infección o inflamación
- trastorno mental
- intento o intención de suicidio
- inflamación de estómago
- inflamación de hígado
- fallo hepático
- erupción de tipo alérgico
- determinados tipos de problemas del riñón
- ingestión del medicamento en cantidades superiores a las recomendadas

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

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

- disminución del apetito
- problemas para dormir; sueños extraños; pesadillas; comportamiento anormal; sensación de tristeza profunda y falta de autoestima
- mareos; dolor de cabeza
- vértigo
- flatulencia o gases; dolor abdominal; diarrea; cantidad excesiva de gas en el estómago o en el intestino; náuseas; vómitos; indigestión; eructos
- determinados tipos de erupción (con mayor frecuencia cuando se usa en combinación con darunavir)
- cansancio, cansancio o debilidad inusuales; fiebre
- valores elevados de los parámetros hepáticos; valores anormales de leucocitos; aumento de los niveles de grasa en sangre; aumento de los niveles de enzimas de las glándulas salivares o del páncreas

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

- infección de las raíces del cabello; gripe; infección de la piel debido a virus; vómitos o diarrea debido a un agente infeccioso; infección del tracto respiratorio superior; acumulación de pus en ganglio linfático
- verrugas
- dolor en ganglios linfáticos; recuento bajo de los leucocitos responsables de combatir las infecciones; hinchazón de las glándulas del cuello, axilas e ingles
- reacción alérgica
- aumento del apetito; diabetes; elevación del colesterol y lípidos de la sangre; aumento de los niveles de azúcar en la sangre; sed excesiva; pérdida de peso severa; altos niveles de grasa en sangre (tales como colesterol y triglicéridos); trastornos de la grasa corporal
- sensación de angustia; sensación de confusión; estado de ánimo deprimido; cambios en el estado de ánimo; ataque de pánico
- pérdida de memoria; dolor en la mano debido a compresión nerviosa; alteración de la atención; mareo al cambiar de postura de forma rápida; gusto anormal; aumento de la somnolencia; falta de energía; olvidos; cefalea migrañosa;

pérdida de sensibilidad, adormecimiento o debilidad de los brazos y/o piernas; hormigueo; somnolencia; dolor de cabeza por tensión; temblores; sueño deficiente

- alteración de la visión
- zumbidos, sonidos agudos, silbidos, pitidos u otros ruidos persistentes en los oídos
- palpitaciones; pulsaciones lentas; latidos cardíacos rápidos o irregulares
- sofocos; aumento de la presión arterial
- voz ruda, áspera o forzada; hemorragia nasal; congestión nasal
- dolor abdominal superior; molestia rectal; estreñimiento; sequedad de boca; ardor de estómago; dolor al tragar; inflamación del páncreas; úlcera o herida en el estómago o en el intestino superior; sangrado en el ano; malestar de estómago; inflamación de las encías; hinchazón, lengua enrojecida y ulcerada
- acumulación de grasa en el hígado
- acné; pérdida o adelgazamiento del cabello; enrojecimiento de la piel; distribución inusual de grasa en el cuerpo, esto puede incluir pérdida de grasa en piernas, brazos y cara e incremento de grasa en el abdomen; sudoración excesiva; sudores nocturnos; engrosamiento y picor de la piel debido a rascado repetido; lesión cutánea; sequedad de la piel
- dolor de las articulaciones; enfermedad articular dolorosa; dolor de espalda; dolor en huesos/músculos; dolorimiento o debilidad muscular; dolor de cuello; dolor en los brazos o las piernas; inflamación de los tendones; disminución de la cantidad de minerales en el hueso
- piedras en el riñón; micción nocturna; quiste renal
- disfunción eréctil; agrandamiento de las mamas en hombres; síntomas menopáusicos
- molestias en el pecho; escalofríos; hinchazón de la cara; sensación de nerviosismo; sensación de malestar generalizado; bulto en el cuello; hinchazón de manos, tobillos o pies; dolor
- número bajo de glóbulos blancos; número bajo de plaquetas en sangre (un tipo de célula que interviene en la coagulación de la sangre); disminución de la función renal en el análisis de sangre; niveles altos de azúcar en sangre; enzimas musculares elevadas en la sangre; azúcar en la orina; glóbulos rojos en la orina; aumento de peso; aumento del perímetro de la cintura; disminución de proteínas de la sangre (albúmina); aumento del tiempo de coagulación de la sangre

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

- hiperactividad

5. Conservación de ISENTRESS 600

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

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ISENTRESS 600

El principio activo es raltegravir. Cada comprimido recubierto contiene raltegravir (como sal potásica) 600 mg.

Además, ISENTRESS 600 contiene los siguientes ingredientes inactivos: Croscarmelosa sódica; Hipromelosa 2910; Estearato de magnesio; Celulosa microcristalina; Opadry® II 39K170005 Amarillo; Cera carnauba.

Composición Opadry® II 39K170005 Amarillo: Lactosa monohidrato; Hipromelosa; Dióxido de titanio; Triacetina; Óxido de hierro amarillo; Óxido ferroso férrico/óxido de hierro negro.

PRESENTACIONES

ISENTRESS 600 se presenta en envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

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

Fabricado por:

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

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

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica

¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?

Este prospecto se revisó por última vez en:

MK-0518_EMEA/H/C/000860/IB/0103_patient_000025431_AR-UY



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-20357263 INF PTE Comp Rec 600mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.06 17:24:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.06 17:24:35 -03:00

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 perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4. Posibles efectos adversos.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ISENTRESS

No tome ISENTRESS:

- si es alérgico a raltegravir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6. Contenido del envase e información adicional).

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.

Infecciones

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

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

Problemas musculares

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

Problemas de la piel

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

Otros medicamentos e ISENTRESS

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

ISENTRESS puede interactuar con otros medicamentos.

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

- antiácidos (un medicamento que contrarresta o neutraliza el ácido del estómago y alivia la indigestión y el ardor de estómago). No se recomienda tomar ISENTRESS con algunos antiácidos (aquellos que contienen aluminio y/o magnesio). Consulte a su médico sobre otros antiácidos que usted pueda tomar.
- sales de hierro (para tratar y prevenir la deficiencia de hierro o la anemia). Debe esperar al menos dos horas entre la toma de sales de hierro y la toma de ISENTRESS, ya que estos medicamentos pueden reducir la eficacia de ISENTRESS.
- rifampicina (un medicamento utilizado para tratar algunas infecciones como la tuberculosis), ya que pueden disminuir sus niveles de ISENTRESS. Si usted está tomando rifampicina, su médico puede considerar aumentar su dosis de ISENTRESS.

Toma de ISENTRESS con alimentos y bebidas

Ver sección 3. Cómo tomar ISENTRESS.

Embarazo y lactancia

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

- No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

- Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, debe consultar con su médico lo antes posible.

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 contiene lactosa

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

ISENTRESS contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar ISENTRESS

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

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

Qué cantidad se debe tomar

Adultos

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

Uso en niños y adolescentes

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

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

ISENTRESS además está disponible en comprimidos de 600 mg, en comprimido masticable y en gránulos para suspensión oral.

No intercambiar entre el comprimido de 400 mg, el comprimido de 600 mg, el comprimido masticable o los gránulos 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 Centros de Toxicología:

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 de tipo alérgico
- determinados tipos de problemas del riñón

- ingestión del medicamento en cantidades superiores a las recomendadas

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

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

- disminución del apetito
- problemas para dormir; sueños extraños; pesadillas; comportamiento anormal; sensación de tristeza profunda y falta de autoestima
- mareos; dolor de cabeza
- vértigo
- flatulencia o gases; dolor abdominal; diarrea; cantidad excesiva de gas en el estómago o en el intestino; náuseas; vómitos; indigestión; eructos
- determinados tipos de erupción (con mayor frecuencia cuando se usa en combinación con darunavir)
- cansancio, cansancio o debilidad inusuales; fiebre
- valores elevados de los parámetros hepáticos; valores anormales de leucocitos; aumento de los niveles de grasa en sangre; aumento de los niveles de enzimas de las glándulas salivares o del páncreas

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

- infección de las raíces del cabello; gripe; infección de la piel debido a virus; vómitos o diarrea debido a un agente infeccioso; infección del tracto respiratorio superior; acumulación de pus en ganglio linfático
- verrugas
- dolor en ganglios linfáticos; recuento bajo de los leucocitos responsables de combatir las infecciones; hinchazón de las glándulas del cuello, axilas e ingles
- reacción alérgica
- aumento del apetito; diabetes; elevación del colesterol y lípidos de la sangre; aumento de los niveles de azúcar en la sangre; sed excesiva; pérdida de peso severa; altos niveles de grasa en sangre (tales como colesterol y triglicéridos); trastornos de la grasa corporal
- sensación de angustia; sensación de confusión; estado de ánimo deprimido; cambios en el estado de ánimo; ataque de pánico
- pérdida de memoria; dolor en la mano debido a compresión nerviosa; alteración de la atención; mareo al cambiar de postura de forma rápida; gusto anormal; aumento de la somnolencia; falta de energía; olvidos; cefalea migrañosa; pérdida de sensibilidad, adormecimiento o debilidad de los brazos y/o piernas; hormigueo; somnolencia; dolor de cabeza por tensión; temblores; sueño deficiente
- alteración de la visión
- zumbidos, sonidos agudos, silbidos, pitidos u otros ruidos persistentes en los oídos
- palpitaciones; pulsaciones lentas; latidos cardíacos rápidos o irregulares
- sofocos; aumento de la presión arterial
- voz ruda, áspera o forzada; hemorragia nasal; congestión nasal

- dolor abdominal superior; molestia rectal; estreñimiento; sequedad de boca; ardor de estómago; dolor al tragar; inflamación del páncreas; úlcera o herida en el estómago o en el intestino superior; sangrado en el ano; malestar de estómago; inflamación de las encías; hinchazón, lengua enrojecida y ulcerada
- acumulación de grasa en el hígado
- acné; pérdida o adelgazamiento del cabello; enrojecimiento de la piel; distribución inusual de grasa en el cuerpo, esto puede incluir pérdida de grasa en piernas, brazos y cara e incremento de grasa en el abdomen; sudoración excesiva; sudores nocturnos; engrosamiento y picor de la piel debido a rascado repetido; lesión cutánea; sequedad de la piel
- dolor de las articulaciones; enfermedad articular dolorosa; dolor de espalda; dolor en huesos/músculos; dolorimiento o debilidad muscular; dolor de cuello; dolor en los brazos o las piernas; inflamación de los tendones; disminución de la cantidad de minerales en el hueso
- piedras en el riñón; micción nocturna; quiste renal
- disfunción eréctil; agrandamiento de las mamas en hombres; síntomas menopáusicos
- molestias en el pecho; escalofríos; hinchazón de la cara; sensación de nerviosismo; sensación de malestar generalizado; bulto en el cuello; hinchazón de manos, tobillos o pies; dolor
- número bajo de glóbulos blancos; número bajo de plaquetas en sangre (un tipo de célula que interviene en la coagulación de la sangre); disminución de la función renal en el análisis de sangre; niveles altos de azúcar en sangre; enzimas musculares elevadas en la sangre; azúcar en la orina; glóbulos rojos en la orina; aumento de peso; aumento del perímetro de la cintura; disminución de proteínas de la sangre (albúmina); aumento del tiempo de coagulación de la sangre

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

- hiperactividad

5. Conservación de ISENTRESS

Conservar a temperatura ambiente hasta 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 raltegravir* (como sal potásica) 400 mg.

Además, ISENTRESS contiene los siguientes ingredientes inactivos: Celulosa microcristalina; Lactosa monohidrato; Fosfato dibásico de calcio anhidro; Hidroxipropilmetilcelulosa 2208; Poloxamer 407; Estearil fumarato de sodio; Estearato de magnesio; Opadry® II Rosa (85F94224).

Composición Opadry® II Rosa (85F94224): Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Polietilenglicol 3350; Talco; Óxido de hierro rojo; Óxido de hierro negro.

*Libre de fenol

PRESENTACIONES

ISENTRESS Comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

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

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme LLC, 2778 South East Side Highway Elkton, VA, 22827, Estados Unidos (elaboración completa)
MSD International GmbH (Singapore Branch), 21 Tuas South Avenue 6, Singapur 637766, Singapur (elaboración a granel).

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar
Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica

¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?

Este prospecto se revisó por última vez en:

MK-0518_EMEA/H/C/000860/IB/0103_patient_000025431_AR-UY



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-20357263 INF PTE Comp Rec 400mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.06 17:25:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.06 17:25:40 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR**ISENTRESS®****Raltegravir 100 mg**

Gránulos para suspensión oral – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

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 J05AJ01 – Antiviral para uso sistémico, inhibidores de la integrasa.

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) (ver Posología y forma de administración; Advertencias y precauciones especiales de empleo; Propiedades farmacodinámicas; Propiedades farmacocinéticas).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas**Mecanismo de acción

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

Actividad antiviral *in vitro*

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

Resistencia

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

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 $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ en un 46 % y un 52 %, respectivamente; la $C_{12\text{ hr}}$ permaneció básicamente invariable. La ingesta de alimentos parece aumentar la variabilidad farmacocinética respecto al ayuno.

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

Distribución

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

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

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

Biotransformación y excreción

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

Polimorfismo de la UGT1A1

En una comparación de 30 pacientes con genotipo *28/*28 con 27 pacientes con genotipo natural, la media geométrica proporcional (IC 90 %) del AUC fue 1,41 (0,96, 2,09) y la media geométrica proporcional de la C_{12hr} 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 los gránulos 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 gránulos para suspensión oral.

La Tabla 1 muestra los parámetros farmacocinéticos observados con el comprimido de 400 mg, con el comprimido masticable y con los gránulos para suspensión oral, por peso corporal.

Tabla 1

Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir en el ensayo IMPAACT P1066 siguiendo las recomendaciones de Dosis de la sección Posología y forma de administración

Peso corporal	Formulación	Dosis	N*	Media geométrica (%CV) [†] AUC _{0-12hr} (μM•h)	Media geométrica (%CV) [†] C _{12hr} (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 3 de posología	19	24,5 (43 %)	113 (69 %)
*Número de pacientes para los que hay resultados de farmacocinética intensiva con la dosis final recomendada.					
[†] Coefficiente de variación geométrico.					

Recién nacidos expuestos al VIH-1

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

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

Tabla 2

Parámetros farmacocinéticos de raltegravir en el ensayo IMPAACT P1110 siguiendo una dosificación de los gránulos para suspensión en relación a la edad y el peso

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

Sexo, raza e IMC

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

Insuficiencia renal

Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico y Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L

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

Insuficiencia hepática

Raltegravir se elimina principalmente por glucuronidación en el hígado. En adultos, no se detectaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre los pacientes que presentaban insuficiencia hepática moderada y los pacientes sanos. El efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de raltegravir no se ha estudiado (ver Posología y forma de administración; Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo; Propiedades farmacodinámicas).

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

Recién nacidos y lactantes

La posología depende del peso a partir del nacimiento, tal y como se especifica en la Tabla 3 y en la Tabla 4. Los pacientes pueden seguir con los gránulos 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 los gránulos para suspensión oral como el comprimido masticable, tal y como se especifica en la Tabla 3 (ver Propiedades farmacocinéticas). Para obtener más información sobre la posología, consultar el prospecto del comprimido masticable.

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

Tabla 3

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

Peso corporal (kg)	Volumen (dosis) de suspensión a administrar	Número de comprimidos masticables
--------------------	---	-----------------------------------

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L

3 a menos de 4	2,5 ml (25 mg) dos veces al día	
4 a menos de 6	3 ml (30 mg) dos veces al día	
6 a menos de 8	4 ml (40 mg) dos veces al día	
8 a menos de 11	6 ml (60 mg) dos veces al día	
11 a menos de 14†	8 ml (80 mg) dos veces al día	3 x 25 mg dos veces al día
14 a menos de 20†	10 ml (100 mg) dos veces al día	1 x 100 mg dos veces al día
20 menos de 25		1,5 x 100 mg‡ dos veces al día

*La recomendación de dosis en relación al peso para el comprimido masticable y la suspensión oral en 10 ml de agua se basa aproximadamente en 6 mg/kg/dosis dos veces al día (ver Propiedades farmacocinéticas).

† Para un peso entre 11 y 20 kg, se puede usar cualquiera de las formulaciones.

Nota: Los comprimidos masticables están disponibles en comprimidos de 25 mg y de 100 mg.

‡El comprimido masticable de 100 mg se puede dividir en dosis iguales de 50 mg.

Sin embargo, se debe evitar partir los comprimidos siempre que sea posible

Tabla 4

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

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

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

* No hay datos disponibles en recién nacidos prematuros. No se recomienda el uso de ISENTRESS en recién nacidos prematuros.

† Las recomendaciones de dosificación se basan aproximadamente en: 1,5 mg/kg/dosis.

‡ Las recomendaciones de dosificación se basan aproximadamente en: 3 mg/kg/dosis.

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

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

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.

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presentan insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, ISENTRESS se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo; Propiedades farmacocinéticas).

Forma de administración

Vía oral.

Los gránulos para suspensión oral de ISENTRESS se pueden administrar con o sin comida (ver Propiedades farmacocinéticas).

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Generales

Se debe advertir a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por el VIH y que no se ha demostrado que evite la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sanguíneo.

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 (ver Propiedades farmacodinámicas).

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

Depresión

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

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, raltegravir se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Posología y forma de administración; Propiedades farmacocinéticas).

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 y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Antiácidos

La administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen aluminio y magnesio dio lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. No se recomienda la administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Rifampicina

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

Miopatía y rabdomiólisis

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

Reacciones cutáneas graves y de hipersensibilidad

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

Erupción

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

Fructosa

Este medicamento contiene hasta 0,5 mg de fructosa en cada sobre.

La fructosa puede dañar los dientes.

Sacarosa

Este medicamento contiene hasta 4,7 mg de sacarosa por cada sobre.

La sacarosa puede perjudicar los dientes.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Sorbitol

Este medicamento contiene hasta 1,5 mg de sorbitol (E 420) en cada sobre.

En los medicamentos por vía oral, el sorbitol puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

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

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

Efecto de raltegravir sobre la farmacocinética de otros medicamentos

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

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

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de raltegravir

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

La administración simultánea de raltegravir con medicamentos que se sabe que son inhibidores potentes de la UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Inhibidores menos potentes de la UGT1A1 (por ejemplo, indinavir, saquinavir) también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de raltegravir, aunque en menor medida comparado con atazanavir. Asimismo, tenofovir disoproxilo fumarato puede incrementar las concentraciones plasmáticas de raltegravir, sin embargo, se desconoce el mecanismo de este efecto (ver Tabla 5). En los ensayos clínicos, un gran número de pacientes utilizaron atazanavir y/o tenofovir disoproxilo fumarato en un tratamiento de base optimizado (TBO) produciendo aumentos de las concentraciones plasmáticas de raltegravir. El perfil de seguridad observado en pacientes que utilizaron atazanavir y/o tenofovir disoproxilo fumarato fue similar al perfil de seguridad de los pacientes que no utilizaron estos medicamentos, por lo que no es necesario ajustar la dosis.

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

La administración simultánea de raltegravir con otros medicamentos que aumentan el pH gástrico (p. ej., omeprazol y famotidina) puede aumentar la tasa de absorción de raltegravir y resultar en un aumento de los niveles plasmáticos de raltegravir (ver Tabla 5). 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 5

Datos de interacción farmacocinética

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
ANTIRETROVIRALES		
<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>		

<p>tenofovir disoproxilo fumarato (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↑49 % AUC de raltegravir ↑3 % C_{12hr} de raltegravir ↑64 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(mecanismo de interacción desconocido)</p> <p>↓10 % AUC de tenofovir ↓13 % C_{24hr} de tenofovir ↓23 % C_{máx} de tenofovir</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de tenofovir disoproxilo fumarato.</p>
<p><i>Inhibidores del CCR5</i></p>		
<p>maraviroc (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↓37 % AUC de raltegravir ↓28 % C_{12hr} de raltegravir ↓33 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(mecanismo de interacción desconocido)</p> <p>↓14 % AUC de maraviroc ↓10 % C_{12hr} de maraviroc ↓21 % C_{máx} de maraviroc</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de maraviroc.</p>
<p>ANTIVIRALES PARA EL VHC</p>		
<p><i>Inhibidores de la proteasa NS3/4A (IP)</i></p>		
<p>boceprevir (raltegravir 400 mg dosis única)</p>	<p>↑4 % AUC de raltegravir ↓25 % C_{12hr} de raltegravir ↑11 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(mecanismo de interacción desconocido)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de boceprevir.</p>
<p>ANTIMICROBIANOS</p>		
<p><i>Antimicobacterianos</i></p>		
<p>rifampicina (raltegravir 400 mg dosis única)</p>	<p>↓40 % AUC de raltegravir ↓61 % C_{12hr} de raltegravir ↓38 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).</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>
<p>ANTIÁCIDOS QUE CONTIENEN UN CATION METÁLICO</p>		
<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_{12hr} de raltegravir ↓44 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>2 horas antes de la toma de raltegravir</u></p> <p>↓51 % AUC de raltegravir ↓56 % C_{12hr} de raltegravir ↓51 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>2 horas después de la toma de raltegravir</u></p> <p>↓30 % AUC de raltegravir ↓57 % C_{12hr} de raltegravir ↓24 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>6 horas antes de la toma de raltegravir</u></p> <p>↓13 % AUC de raltegravir ↓50 % C_{12hr} de raltegravir ↓10 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>6 horas después de la toma de raltegravir</u></p> <p>↓11 % AUC de raltegravir ↓49 % C_{12hr} 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_{12hr} de raltegravir ↓52 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(quelación de cationes metálicos)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.</p>

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L

Otros CATIONES METÁLICOS		
Sales de hierro	Previsto: Raltegravir ↓ AUC (quelación de cationes metálicos)	Se espera que la administración simultánea de sales de hierro reduzca los niveles plasmáticos de raltegravir; tomar las sales de hierro al menos dos horas después de la administración de raltegravir puede permitir limitar este efecto.
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 los gránulos para suspensión oral de raltegravir en mujeres embarazadas. Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas con exposición a raltegravir de 400 mg dos veces al día durante el primer trimestre (datos prospectivos en más de 1.000 embarazos) que indican que no produce malformaciones. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Existen algunos datos en mujeres embarazadas con exposición a raltegravir de 400 mg dos veces al día durante el segundo y/o tercer trimestre (datos prospectivos entre 300-1.000 embarazos) que indican que no hay un mayor riesgo de toxicidad fetal/neonatal

Sólo se debe utilizar los gránulos para suspensión oral de raltegravir durante el embarazo si el beneficio que se espera obtener justifica el posible riesgo para el feto. Ver Posología y forma de administración para consultar las recomendaciones posológicas.

Registro de embarazos de las pacientes tratadas con antirretrovirales

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L

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

Raltegravir/metabolitos se excretan en la leche materna en una proporción tal que se espera que tengan un efecto sobre los recién nacidos/niños lactantes. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que raltegravir/metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver Datos preclínicos sobre seguridad).

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

Se recomienda que las mujeres que conviven con 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 macho y hembra 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 (ver Reacciones adversas).

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, una variante en el proceso de desarrollo normal, en fetos de ratas expuestas a raltegravir con una exposición aproximadamente 4,4 veces mayor que la exposición que se alcanza en los seres humanos con la dosis de 400 mg dos veces al día según el $AUC_{0-24\text{ hr}}$. No se observaron efectos sobre el desarrollo con una exposición 3,4 veces mayor que la exposición que se alcanza en los seres humanos con la dosis de 400 mg dos veces al día según el $AUC_{0-24\text{ hr}}$. En conejos no se observaron resultados similares.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas por los investigadores causalmente relacionadas con raltegravir (solo o en combinación con otro ARV), así como las reacciones adversas determinadas en la experiencia postcomercialización, 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 ARV)
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, pesadillas, comportamiento anormal, depresión
	Poco frecuentes	trastorno mental, tentativa de suicidio, ansiedad, estado confusional, humor deprimido, depresión mayor, insomnio medio, alteración del humor, ataque de pánico, alteraciones del sueño, pensamiento suicida, comportamiento suicida (particularmente en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica preexistente)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	mareos, cefalea, hiperactividad psicomotora
	Poco frecuentes	amnesia, síndrome del túnel carpiano, trastorno cognitivo, alteración de la atención, mareo postural, disgeusia, hipersomnio, hipoestesia, letargia, alteración de la memoria, migraña, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblores, sueño deficiente
Trastornos oculares	Poco frecuentes	deficiencia visual
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	vértigo
	Poco frecuentes	tinnitus

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L

Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	palpitaciones, bradicardia sinusal, extrasístoles ventriculares
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	sofocos, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	disfonía, epistaxis, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dispepsia
	Poco frecuentes	gastritis, malestar abdominal, dolor abdominal superior, abdomen sensible, malestar anorrectal, estreñimiento, sequedad de boca, malestar epigástrico, duodenitis erosiva, eructación, reflujo gastroesofágico, gingivitis, glositis, odinofagia, pancreatitis aguda, úlcera péptica, hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	hepatitis, esteatosis hepática, hepatitis alcohólica, fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	erupción
	Poco frecuentes	acné, alopecia, dermatitis acneiforme, sequedad de piel, eritema, lipoatrofia facial, hiperhidrosis, lipoatrofia, lipodistrofia adquirida, lipohipertrofia, sudores nocturnos, prurigo, prurito, prurito generalizado, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción prurítica, lesión cutánea, urticaria, xeroderma, síndrome de Stevens Johnson, erupción inducida por medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor en el costado, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, osteopenia, dolor en las extremidades, tendinitis, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	insuficiencia renal, nefritis, nefrolitiasis, nocturia, quiste renal, deterioro renal, nefritis tubulointerstial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	disfunción eréctil, ginecomastia, síntomas menopáusicos
	Frecuentes	astenia, cansancio, pirexia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	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 (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 (TARV). Se desconoce la frecuencia (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L

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 y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

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

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

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

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

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad

Raltegravir ha sido estudiado en 126 niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad infectados por el VIH-1 y tratados previamente con antirretrovirales, en combinación con otros antirretrovirales en el ensayo IMPAACT P1066 (ver Propiedades farmacodinámicas; Propiedades farmacocinéticas). 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 (ver Propiedades farmacodinámicas; Propiedades farmacocinéticas).

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

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

Recién nacidos expuestos al VIH-1

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

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 6.

Tabla 6
Resultados de eficacia en las semanas 48 y 96

Estudios BENCHMRK 1 y 2 agrupados	48 Semanas		96 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N=462)	Placebo + TBO (N=237)	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N=462)	Placebo + TBO (N=237)
Porcentaje de ARN del VIH < 400 copias/ml (IC del 95%)				
Todos los pacientes [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Características basales[‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 copias/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 células/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Puntuación de sensibilidad (PSG)[§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L

2 y más	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Porcentaje de ARN del VIH < 50 copias/ml (IC del 95%)				
Todos los pacientes [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Características basales[‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 copias/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 células/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Puntuación de sensibilidad (PSG)[§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 y más	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Cambio medio en el recuento de células CD4 (IC del 95%), células/mm³				
Todos los pacientes [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Características basales[‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 copias/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 células/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Puntuación de sensibilidad (PSG)[§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 o más	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

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

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

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

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

Cambio a raltegravir

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

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

Pacientes adultos no tratados previamente

STARTMRK (ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento activo) evaluó la seguridad y actividad antirretroviral de raltegravir 400 mg dos veces al día frente a efavirenz 600 mg al acostarse, en una combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxilo fumarato, en pacientes infectados con el VIH no tratados previamente con ARN del VIH > 5.000 copias/ml. La aleatorización se estratificó en la selección según las concentraciones de ARN del VIH (\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 7.

Tabla 7

Resultado de eficacia en las semanas 48 y 240

Estudio STARTMRK	48 semanas	240 semanas
------------------	------------	-------------

Parámetro	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N=282)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N=282)
Porcentaje del ARN del VIH < 50 copias/ml (IC del 95%)				
Todos los pacientes [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Característica basal[‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 copias/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Recuento CD4 ≤ 50 células/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 células/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Subtipo viral Clado B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Clado no B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Media del cambio en linfocitos CD4 (IC del 95%), células/mm³				
Todos los pacientes [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Característica basal[‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 copias/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Recuento CD4 ≤ 50 células/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 células/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Subtipo viral Clado B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Clado no B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

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

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

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

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

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad

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

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

Tabla 8

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 ARV por clase		
INNTI	78%	
IP	83%	
	Semana 24	Semana 48
Respuesta		
Descenso ≥1 log ₁₀ ARN del VIH respecto a la basal o <400 copias/ml	72%	79%
ARN del VIH <50 copias/ml	54%	57%
Media del incremento del recuento de células CD4 respecto a la basal (%)	119 células/mm ³ (3,8%)	156 células/mm ³ (4,6%)

Lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad

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

Tabla 9

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

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

*Un paciente tenía una mutación en la posición 155.

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 Centros de Toxicología:

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 jeringas de administración oral de 1 ml, 2 jeringas de administración oral de 3 ml, 2 jeringas de administración oral de 10 ml y 2 vasos de mezcla.
- 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

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

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica

Última revisión ANMAT:

MK-0518_EMEA/H/C/000860/IB/0103_physician_000025431_AR-UY



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-20357263 PROSP Granulado Susp

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.06 17:23:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.06 17:23:35 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR**ISENTRESS®****Raltegravir 25 mg – 100 mg**

Comprimidos masticables – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada comprimido masticable de ISENTRESS 25 mg contiene: **Raltegravir* (como sal potásica) 25 mg**. Excipientes: Hidroxipropilcelulosa 2,362 mg; 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 TD0991 4,667 mg; Sabor natural y artificial naranja 501331 TP0551 6,999 mg; Sabor natural y artificial de enmascaramiento 501482 TP0424 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* (como sal potásica) 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 TP0424 9,334 mg; Crospovidona 23,34 mg; Estearato de magnesio 2,334 mg; Estearil fumarato de sodio 4,667 mg.

*Libre de fenol.

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 J05AJ01 – Antiviral para uso sistémico, inhibidores de la integrasa.

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) (ver Posología y forma de administración; Advertencias y precauciones especiales de empleo; Propiedades farmacodinámicas; Propiedades farmacocinéticas).

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

Actividad antiviral *in vitro*

Raltegravir en concentraciones de 31 ± 20 nM inhibió en un 95% (IC_{95}) la replicación del VIH-1 (relativo a un cultivo infectado por virus no tratado) en cultivos de linfocitos T humanos infectados por la variante H9IIIB del VIH-1 adaptada a la línea celular. Además, raltegravir inhibió la replicación viral en cultivos de monocitos humanos de sangre periférica activados por mitógenos e infectados por diversos 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 IC_{50} que oscilaban desde 5 hasta 12 nM.

Resistencia

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

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 $C_{\text{máx}}$ de raltegravir aumentan de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 1.600 mg. La $C_{12 \text{ hr}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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 radiativamente, aproximadamente el 51 % de la dosis se excretó por las heces y el 32 % por la orina. En las heces sólo estaba presente raltegravir, gran parte del cual es probable que procediera de la hidrólisis de raltegravir-glucurónido secretado en la bilis, como se observó en especies de animales en los estudios preclínicos. En la orina se detectaron dos compuestos, raltegravir y raltegravir-glucurónido, los cuales representaron aproximadamente el 9 % y el 23 % de la dosis, respectivamente. El principal compuesto en la circulación sanguínea fue raltegravir y representó aproximadamente el 70 % de la radiactividad total; el resto de radiactividad en el plasma estaba en forma de raltegravir-glucurónido. Estudios en los que se utilizaron inhibidores químicos selectivos de isoformas y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) expresados en el ADNc han demostrado que la UGT1A1 es la principal enzima responsable de la formación de raltegravir-glucurónido. Por lo tanto, los datos indican que el principal mecanismo de aclaramiento de raltegravir en los seres humanos es la glucuronidación mediada por la UGT1A1.

Polimorfismo de la UGT1A1

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

La Tabla 1 muestra los parámetros farmacocinéticos observados con el comprimido de 400 mg, con el comprimido masticable y con los gránulos para suspensión oral, por peso corporal.

Tabla 1

Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir en el ensayo IMPAACT P1066 siguiendo las recomendaciones de Dosis de la sección Posología y forma de administración (excluyendo recién nacidos)

Peso corporal	Formulación	Dosis	N*	Media geométrica	Media geométrica
				(%CV [†]) AUC _{0-12hr} (µM•h)	(%CV [†]) C _{12hr} (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 2 de posología	9	22,1 (36 %)	113 (80 %)
De 11 a menos de 25 kg	Comprimido masticable	Posología en función del peso, ver la tabla 3 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 de los gránulos 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.					

Pacientes de edad avanzada

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

Sexo, raza e IMC

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Raltegravir se elimina principalmente por glucuronidación en el hígado. En adultos, no se detectaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre los pacientes que presentaban insuficiencia hepática moderada y los pacientes sanos. El efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de raltegravir no se ha estudiado (ver Posología y forma de administración; Advertencias y precauciones especiales de empleo).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

ISENTRRESS se debe usar en combinación con otros antirretrovirales (ARVs) activos (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo; Propiedades farmacodinámicas).

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 los gránulos para suspensión oral por el comprimido de 400 mg o por el comprimido de 600 mg (ver Propiedades farmacocinéticas). Los comprimidos masticables y los gránulos para suspensión oral no han sido estudiados en adolescentes (de 12 a 18 años) o adultos infectados por el VIH.

Población pediátrica

Para niños de al menos 11 kg: la dosis del comprimido masticable dependerá del peso, hasta un máximo de 300 mg, dos veces al día tal y como se especifica en las Tablas 3 y 4. Hay disponibles comprimidos masticables de 25 mg y de 100 mg (ranurados).

Estas recomendaciones de dosis están basadas en datos limitados, ver Propiedades farmacocinéticas.

Tabla 2

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

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

*La recomendación de dosis en relación al peso para el comprimido masticable se basa, aproximadamente, en 6 mg/kg/dosis dos veces al día (ver Propiedades farmacocinéticas).

[†]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 2.

En pacientes que pesan entre 11 y 20 kg, se pueden usar tanto el comprimido masticable como la suspensión oral, tal como se especifica en la Tabla 2. Los pacientes pueden seguir con la suspensión oral siempre que su peso esté por debajo de 20 kg. Consultar la posología adecuada en la Tabla 3 (ver Propiedades farmacodinámicas).

Tabla 3

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

Peso corporal (kg)	Volumen (dosis) de suspensión a administrar	Número de comprimidos masticables
--------------------	---	-----------------------------------

3 a menos de 4	2,5 ml (25 mg) dos veces al día	
4 a menos de 6	3 ml (30 mg) dos veces al día	
6 a menos de 8	4 ml (40 mg) dos veces al día	
8 a menos de 11	6 ml (60 mg) dos veces al día	
11 a menos de 14 [†]	8 ml (80 mg) dos veces al día	3 x 25 mg dos veces al día
14 a menos de 20 [†]	10 ml (100 mg) dos veces al día	1 x 100 mg dos veces al día
20 a menos de 25		1,5 x 100 mg [‡] dos veces al día

*La recomendación de dosis en relación al peso para el comprimido masticable y la suspensión oral en 10 ml de agua se basa aproximadamente en 6 mg/kg/dosis dos veces al día (ver Propiedades farmacocinéticas).

[†]Para un peso entre 11 y 20 kg, se puede usar cualquiera de las formulaciones.

Nota: Los comprimidos masticables están disponibles en comprimidos de 25 mg y de 100 mg.

[‡]El comprimido masticable de 100 mg se puede dividir en dosis iguales de 50 mg.

Sin embargo, se debe evitar partir los comprimidos siempre que sea posible.

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

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

Formulaciones y concentraciones adicionales disponibles

ISENTRESS también está disponible en comprimido de 400 mg y como gránulos para suspensión oral. Para obtener más información sobre la posología, consultar los prospectos del comprimido de 400 mg y de los gránulos para suspensión oral.

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presentan insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, ISENTRESS se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo; Propiedades farmacocinéticas)

Forma de administración

Vía oral.

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Generales

Se debe advertir a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por el VIH y que no se ha demostrado que evite la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sanguíneo.

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 (ver Propiedades farmacodinámicas).

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 (ver Posología y forma de administración; Propiedades farmacocinéticas).

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 y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Antiácidos

La administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen aluminio y magnesio dio lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. No se recomienda la administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Rifampicina

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

datos acerca de cómo administrar simultáneamente raltegravir con rifampicina en pacientes menores de 18 años (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Miopatía y rabdomiólisis

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

Reacciones cutáneas graves y de hipersensibilidad

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

Erupción

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

Comprimido masticable de 25 mg

Fructosa

Este medicamento contiene hasta 0,54 mg de fructosa en cada comprimido.

La fructosa puede dañar los dientes.

Sorbitol

Este medicamento contiene hasta 1,5 mg de sorbitol (E 420) en cada comprimido.

En los medicamentos por vía oral, el sorbitol puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante.

Aspartamo

Este medicamento contiene aspartamo (E 951), una fuente de fenilalanina. Cada comprimido masticable de 25 mg contiene hasta 0,47 mg de aspartamo, que se corresponden con hasta 0,05 mg de fenilalanina, que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Sacarosa

Este medicamento contiene hasta 3,5 mg de sacarosa por cada comprimido masticable de 25 mg.

Puede perjudicar los dientes.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Comprimido masticable de 100 mg

Fructosa

Este medicamento contiene hasta 1,07 mg de fructosa en cada comprimido.

La fructosa puede dañar los dientes.

Sorbitol

Este medicamento contiene hasta 2,9 mg de sorbitol (E 420) en cada comprimido.

En los medicamentos por vía oral, el sorbitol puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante.

Aspartamo

Este medicamento contiene aspartamo (E 951), una fuente de fenilalanina. Cada comprimido masticable de 100 mg contiene hasta 0,93 mg de aspartamo, que se corresponden con hasta 0,10 mg de fenilalanina, que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Sacarosa

Este medicamento contiene hasta 7 mg de sacarosa por cada comprimido masticable de 100 mg.

Puede perjudicar los dientes.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de 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 disoproxilo fumarato, anticonceptivos hormonales, metadona, midazolam o boceprevir.

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

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de raltegravir

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

La administración simultánea de raltegravir con medicamentos que se sabe que son inhibidores potentes de la UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Inhibidores menos potentes de la UGT1A1 (por ejemplo, indinavir, saquinavir) también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de raltegravir, aunque en menor medida comparado con atazanavir. Asimismo, tenofovir disoproxilo fumarato puede incrementar las concentraciones plasmáticas de raltegravir, sin embargo, se desconoce el mecanismo de este efecto (ver Tabla 4). En los ensayos clínicos, un gran número de pacientes utilizaron atazanavir y/o tenofovir

disoproxilo fumarato en un tratamiento de base optimizado (TBO) produciendo aumentos de las concentraciones plasmáticas de raltegravir. El perfil de seguridad observado en pacientes que utilizaron atazanavir y/o tenofovir disoproxilo fumarato fue similar al perfil de seguridad de los pacientes que no utilizaron estos medicamentos, por lo que no es necesario ajustar la dosis.

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

La administración simultánea de raltegravir con otros medicamentos que aumentan el pH gástrico (p. ej., omeprazol y famotidina) puede aumentar la tasa de absorción de raltegravir y resultar en un aumento de los niveles plasmáticos de raltegravir (ver Tabla 4). 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 4

Datos de interacción farmacocinética en adultos

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

efavirenz (raltegravir 400 mg dosis única)	<p>↓36 % AUC de raltegravir ↓21 % $C_{12\text{ hr}}$ de raltegravir ↓36 % $C_{\text{máx}}$ de raltegravir</p> <p>(inducción de la UGT1A1)</p>	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
etravirina (raltegravir 400 mg dos veces al día)	<p>↓10 % AUC de raltegravir ↓34 % $C_{12\text{ hr}}$ de raltegravir ↓11 % $C_{\text{máx}}$ de raltegravir</p> <p>(inducción de UGT1A1)</p> <p>↑10 % AUC de etravirina ↑17 % $C_{12\text{ hr}}$ de etravirina ↑4 % $C_{\text{máx}}$ de etravirina</p>	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)	<p>↑49 % AUC de raltegravir ↑3 % $C_{12\text{ hr}}$ de raltegravir ↑64 % $C_{\text{máx}}$ de raltegravir</p> <p>(mecanismo de interacción desconocido)</p> <p>↓10 % AUC de tenofovir ↓13 % $C_{24\text{ hr}}$ de tenofovir ↓23 % $C_{\text{máx}}$ de tenofovir</p>	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)	<p>↓37 % AUC de raltegravir ↓28 % $C_{12\text{ hr}}$ de raltegravir ↓33 % $C_{\text{máx}}$ de raltegravir</p> <p>(mecanismo de interacción desconocido)</p> <p>↓14 % AUC de maraviroc ↓10 % $C_{12\text{ hr}}$ de maraviroc ↓21 % $C_{\text{máx}}$ de maraviroc</p>	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de maraviroc.
ANTIVIRALES PARA EL VHC		
<i>Inhibidores de la proteasa NS3/4A (IP)</i>		

<p>boceprevir (raltegravir 400 mg dosis única)</p>	<p>↑4 % AUC de raltegravir ↓25 % C_{12 hr} de raltegravir ↑11 % C_{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de boceprevir.</p>
<p>ANTIMICROBIANOS</p>		
<p><i>Antimicobacterianos</i></p>		
<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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).</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. 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>
<p>ANTIÁCIDOS QUE CONTIENEN UN CATION METÁLICO</p>		

<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_{12hr} de raltegravir ↓44 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>2 horas antes de la toma de raltegravir</u></p> <p>↓51 % AUC de raltegravir ↓56 % C_{12hr} de raltegravir ↓51 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>2 horas después de la toma de raltegravir</u></p> <p>↓30 % AUC de raltegravir ↓57 % C_{12hr} de raltegravir ↓24 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>6 horas antes de la toma de raltegravir</u></p> <p>↓13 % AUC de raltegravir ↓50 % C_{12hr} de raltegravir ↓10 % C_{máx} de raltegravir</p> <p><u>6 horas después de la toma de raltegravir</u></p> <p>↓11 % AUC de raltegravir ↓49 % C_{12hr} 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_{12hr} 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>Otros CATIONES METÁLICOS</p>		

Sales de hierro	Previsto: Raltegravir ↓ AUC (quelación de cationes metálicos)	Se espera que la administración simultánea de sales de hierro reduzca los niveles plasmáticos de raltegravir; tomar las sales de hierro al menos dos horas después de la administración de raltegravir puede permitir limitar este efecto.
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 los comprimidos masticables de raltegravir en mujeres embarazadas. Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas con exposición a raltegravir de 400 mg dos veces al día durante el primer trimestre (datos prospectivos en más de 1.000 embarazos) que indican que no produce malformaciones. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Existen algunos datos en mujeres embarazadas con exposición a raltegravir de 400 mg dos veces al día durante el segundo y/o tercer trimestre (datos prospectivos entre 300-1.000 embarazos) que indican que no hay un mayor riesgo de toxicidad fetal/neonatal.

Sólo se deben utilizar los comprimidos masticables de raltegravir durante el embarazo si el beneficio que se espera obtener justifica el posible riesgo para el feto. Ver Posología y forma de administración para consultar las recomendaciones posológicas.

Registro de embarazos de las pacientes tratadas con antirretrovirales

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

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

Lactancia

Raltegravir/metabolitos se excretan en la leche materna en una proporción tal que se espera que tengan un efecto sobre los recién nacidos/niños lactantes. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que raltegravir/metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver Datos preclínicos sobre seguridad).

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

Se recomienda que las mujeres que conviven con 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 macho y hembra 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 (ver Reacciones adversas).

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas por los investigadores causalmente relacionadas con raltegravir (solo o en combinación con otro ARV), así como las reacciones adversas determinadas en la experiencia postcomercialización, 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 ARV)
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
	Poco frecuentes	acné, alopecia, dermatitis acneiforme, sequedad de piel, eritema, lipoatrofia facial, hiperhidrosis, lipoatrofia, lipodistrofia adquirida, lipohipertrofia, sudores nocturnos, prurigo, prurito, prurito generalizado, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción prurítica, lesión cutánea, urticaria, xeroderma, síndrome de Stevens Johnson, erupción inducida por medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor en el costado, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, osteopenia, dolor en las extremidades, tendinitis, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	insuficiencia renal, nefritis, nefrolitiasis, nocturia, quiste renal, deterioro renal, nefritis tubulointerstitial
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 (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 (TARV). Se desconoce la frecuencia (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

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

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

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

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

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad

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

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

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

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

Lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad

Raltegravir ha sido estudiado también en 26 lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad infectados por el VIH-1, en combinación con otros agentes antirretrovirales en el ensayo IMPAACT P1066 (ver Propiedades farmacodinámicas; Propiedades farmacocinéticas).

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

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

Recién nacidos expuestos al VIH-1

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

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 5.

Tabla 5

Resultados de eficacia en las semanas 48 y 96

Estudios BENCHMRK 1 y 2 agrupados	48 Semanas	96 Semanas
-----------------------------------	------------	------------

Parámetro	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N=462)	Placebo + TBO (N= 237)	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N=462)	Placebo + TBO (N=237)
Porcentaje de ARN del VIH < 400 copias/ml (IC del 95%)				
Todos los pacientes [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Características basales[‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 copias/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 células/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Puntuación de sensibilidad (PSG)[§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 y más	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Porcentaje de ARN del VIH < 50 copias/ml (IC del 95%)				
Todos los pacientes [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Características basales[‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 copias/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 células/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Puntuación de sensibilidad (PSG)[§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 y más	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
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)
Características basales[‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 copias/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 células/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Puntuación de sensibilidad (PSG)[§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 o más	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

- † Los pacientes que no completaron el tratamiento se consideraron fracasos: se consideró que en los pacientes que se retiraron prematuramente el tratamiento habría fracasado después. Se comunican los porcentajes de pacientes con respuesta y los intervalos de confianza (IC) del 95% correspondiente.
- ‡ Para los análisis por factores pronósticos, los fracasos virológicos fueron arrastrados para porcentajes <400 y 50 copias/ml. Para los cambios medios en el recuento de células CD4 se usó el valor basal arrastrado para los fracasos virológicos.
- § La puntuación de sensibilidad genotípica (PSG) se definió como el número total de ARV orales en el tratamiento de base optimizado (TBO) frente a los cuales el aislamiento viral de un paciente fue sensible desde el punto de vista genotípico según los resultados de las pruebas de resistencia genotípica. El uso de enfuvirtida en TBO en los pacientes no tratados previamente con enfuvirtida se consideró como un fármaco activo en TBO. Asimismo, el uso de darunavir en TBO en los pacientes no tratados previamente con darunavir se consideró como un fármaco activo en TBO.

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

Cambio a raltegravir

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

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

Pacientes adultos no tratados previamente

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

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

Resultados del análisis de 48 y 240 semanas

En cuanto a la variable principal de eficacia, la proporción de pacientes que alcanzan ARN del VIH < 50 copias/ml en la semana 48 fue 241/280 (86,1 %) en el grupo que recibía raltegravir y 230/281 (81,9 %) en el grupo que recibía efavirenz. La diferencia en el tratamiento (raltegravir - efavirenz) fue 4,2 % con el correspondiente IC del 95 % de (-1,9; 10,3) que establece que raltegravir no es inferior a efavirenz (valor p para la no inferioridad < 0,001). A la semana 240, la diferencia de tratamiento (raltegravir - efavirenz) fue 9,5 % con el correspondiente IC del 95 % de (1,7; 17,3). Los resultados de las semanas 48 y 240 para los pacientes que recibían la dosis recomendada de raltegravir 400 mg dos veces al día de STARTMRK se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6
Resultado de eficacia en las semanas 48 y 240

Estudio STARTMRK	48 Semanas		240 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N=282)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N=282)
Porcentaje del ARN del VIH < 50 copias/ml (IC del 95%)				
Todos los pacientes [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Característica basal [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 copias/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Recuento CD4 ≤ 50 células/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 células/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Subtipo viral Clado B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Clado no B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Media del cambio en linfocitos CD4 (IC del 95%), células/mm³				
Todos los pacientes [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Característica basal [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 copias/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Recuento CD4 ≤ 50 células/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 células/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Subtipo viral Clado B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)

Clado no B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)
------------	----------------	----------------	----------------	----------------

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

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

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

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

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad

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

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

Tabla 7

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]

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L

ARN del VIH-1 > 100.000 copias/ml	8%	
CDC para VIH categoría B o C	59%	
Uso previo de un ARV por clase		
INNTI	78%	
IP	83%	
Respuesta	Semana 24	Semana 48
Descenso $\geq 1 \log_{10}$ 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 gránulos para suspensión oral independientemente de la comida, en combinación con TBO que incluía lopinavir más ritonavir en dos tercios de los pacientes.

Tabla 8

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

Parámetro	N=26
Demográficos	
Edad (semanas), mediana [intervalo]	28 [4 - 100]
Género masculino	65%
Raza	
Caucásica	8%
Negra	85%
Características basales	
ARN plasmático del VIH-1 (\log_{10} copias/ml), media [intervalo]	5,7 [3,1 - 7]
Recuento de células CD4 (células/mm ³), mediana [intervalo]	1400 [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 ARV por clase	
INNTI	73%
INTI	46%
IP	19%

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

*Un paciente tenía una mutación en la posición 155.

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 Centros de Toxicología:

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°C y 30 °C. Conservar en su envase original con la tapa del frasco bien cerrada. Mantener el disecante 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

Fabricado por: **Patheon Pharmaceuticals Inc.**, 2110 E. Galbraith Road, Cincinnati, OH 45237-1625, Estados Unidos.

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica

Última revisión ANMAT:

MK-0518_EMEA/H/C/000860/IB/0103_physician_000025431_AR-UY

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-20357263 PROSP Comp Mastic

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 32 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.06 17:24:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.06 17:24:09 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR**ISENTRESS® 600****Raltegravir 600 mg**

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

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

Composición Opadry® II 39K170005 Amarillo: Lactosa monohidrato; Hipromelosa; Dióxido de titanio; Triacetina; Óxido de hierro amarillo; Óxido ferroso férrico/óxido de hierro negro.

Excipiente(s) con efecto conocido

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

Según Código ATC se clasifica como J05AJ01 – Antiviral para uso sistémico, inhibidores de la integrasa.

INDICACIONES

ISENTRESS 600 está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en adultos y en pacientes pediátricos con un peso de al menos 40 kg (ver Posología y forma de administración; Advertencias y precauciones especiales de empleo; Propiedades farmacodinámicas; Propiedades farmacocinéticas).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas**Mecanismo de acción

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

Actividad antiviral *in vitro*

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

Resistencia

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

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_{12hr} de raltegravir aumenta de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 800 mg y aumenta de forma ligeramente menos proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 1.600 mg.

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

Raltegravir 1.200 mg una vez al día también se absorbe rápidamente con una mediana de $T_{m\acute{a}x}$ ~1,5 a 2 horas en el estado de ayuno y genera un pico de absorción más definido con una tendencia a una $C_{m\acute{a}x}$ mayor en comparación con raltegravir dos veces al día (1 comprimido de 400 mg dos veces al día). Por otro lado, en comparación con la formulación de raltegravir 400 mg, la formulación de raltegravir 600 mg utilizada en la pauta posológica de 1.200 mg (2 x 600 mg) una vez al día presenta una biodisponibilidad relativa más alta (del 21 al 66%). Una vez absorbidas, ambas formulaciones de

raltegravir muestran una farmacocinética sistémica similar. En los pacientes, tras la administración de 1.200 mg de raltegravir una vez al día, el AUC_{0-24} en el estado de equilibrio fue $53,7 \text{ h}\cdot\mu\text{M}$, la C_{24} fue $75,6 \text{ nM}$, y la mediana de $T_{\text{máx}}$ fue $1,50 \text{ h}$.

Raltegravir 400 mg dos veces al día se puede administrar con o sin alimentos. En los estudios fundamentales de eficacia y de seguridad realizados en pacientes infectados con el VIH, raltegravir se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Cuando se administraron múltiples dosis de raltegravir tras una comida moderada en grasas, el AUC de raltegravir no se vio afectado en un grado clínicamente significativo, observándose un aumento del 13 % respecto a la administración en ayunas. La $C_{12 \text{ hr}}$ de raltegravir fue 66 % superior y la $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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.

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

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

Distribución

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

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

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

Biotransformación y excreción

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

Polimorfismo de la UGT1A1

En una comparación de 30 pacientes con genotipo *28/*28 con 27 pacientes con genotipo natural, la media geométrica proporcional (IC 90 %) del AUC fue 1,41 (0,96, 2,09) y la media geométrica proporcional de la C_{12hr} 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 los gránulos 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_{max} 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 gránulos para suspensión oral.

La Tabla 1 muestra los parámetros farmacocinéticos observados con el comprimido de 400 mg, con el comprimido masticable y con los gránulos para suspensión oral, por peso corporal.

Tabla 1

Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir en el ensayo IMPAACT P1066 siguiendo las recomendaciones de Dosis de la sección Posología y forma de administración (excluyendo recién nacidos)

Peso corporal	Formulación	Dosis	N*	Media geométrica (%CV) [†] AUC _{0-12hr} (µM•h)	Media geométrica (%CV) [†] C _{12hr} (nM)
≥ 25 kg	Comprimidos recubiertos	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 de los gránulos 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.

Pacientes de edad avanzada

No se observó un efecto clínicamente significativo de la edad sobre la farmacocinética de raltegravir en el intervalo de edad estudiado con raltegravir 400 mg dos veces al día. No se observó un efecto clínicamente significativo de la edad sobre la farmacocinética de raltegravir en el intervalo de edad estudiado en el ensayo ONCEMRK con raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Sexo, raza, grupo étnico y peso corporal

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

ISENTRESS 600 se debe usar en combinación con otros antirretrovirales (ARVs) activos (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo; Propiedades farmacodinámicas).

Adultos y población pediátrica

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

Formulaciones y concentraciones adicionales disponibles:

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

ISENTRESS también está disponible en una formulación en comprimido masticable y en formulación en gránulos para suspensión oral. Para obtener más información sobre la posología, consultar los prospectos del comprimido masticable y de los gránulos para suspensión oral.

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

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

Pacientes de edad avanzada

Existe poca información sobre el uso de raltegravir en pacientes de edad avanzada (ver Propiedades farmacocinéticas). Por consiguiente, ISENTRESS 600 se debe usar con precaución en esta población.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presentan insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, ISENTRESS 600 se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo; Propiedades farmacocinéticas).

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

Forma de administración

Vía oral.

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

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Generales

Se debe advertir a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por el VIH y que no se ha demostrado que evite la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sanguíneo.

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 (ver Propiedades farmacodinámicas).

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

Depresión

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

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, raltegravir se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

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

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

Osteonecrosis

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

Síndrome de reconstitución inmune

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

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

Atazanavir

La administración simultánea de 1.200 mg de raltegravir una vez al día con atazanavir dio lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de raltegravir; por lo tanto, no se recomienda su administración simultánea (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Tipranavir/ritonavir

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

Antiácidos

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

Inductores potentes de las enzimas que metabolizan medicamentos

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

Miopatía y rabdomiólisis

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

Reacciones cutáneas graves y de hipersensibilidad

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

Erupción

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

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

Los estudios *in vitro* indicaron que raltegravir no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 (CYP), no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A, no inhibe las UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs) 1A1 y 2B7, no induce la CYP3A4 y no es un inhibidor de la glucoproteína P (gp-P), de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3, de los transportadores de cationes orgánicos (OCT) 1 y OCT2 o de las proteínas de extrusión de multifármacos y tóxicos (MATE) 1 y MATE2-K. Según estos datos, no cabe esperar que raltegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

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

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

Efecto de raltegravir sobre la farmacocinética de otros medicamentos

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

En algunos estudios, la administración simultánea de raltegravir 400 mg comprimidos dos veces al día con darunavir produjo un descenso moderado, pero clínicamente insignificante, de las concentraciones plasmáticas de darunavir. Basado en la magnitud del efecto observado con raltegravir 400 mg comprimidos dos veces al día, se prevé que,

probablemente, el efecto de raltegravir 1.200 mg una vez al día sobre las concentraciones plasmáticas de darunavir no sea clínicamente significativo.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de raltegravir

Inductores de las enzimas que metabolizan medicamentos

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

Inhibidores de la UGT1A1

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

Antiácidos

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

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

En el análisis farmacocinético poblacional del estudio ONCEMRK (protocolo 292) se observó que la administración simultánea de raltegravir 1.200 mg una vez al día con inhibidores de la bomba de protones (IBP) o antagonistas H2 no provocó variaciones estadísticamente significativas en la farmacocinética de raltegravir. Se obtuvieron resultados de eficacia y seguridad comparables en ausencia o presencia de estos medicamentos modificadores del pH gástrico. Basado en estos datos, los IBP y los antagonistas H2 pueden administrarse simultáneamente con raltegravir 1.200 mg una vez al día.

Consideraciones adicionales

No se ha realizado ningún estudio para evaluar las interacciones farmacológicas de ritonavir, tipranavir/ritonavir, boceprevir o etravirina con raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Aunque la magnitud del cambio en la exposición a raltegravir de raltegravir 400 mg dos veces al día producido por ritonavir, boceprevir o etravirina era pequeña,

el efecto de tipranavir/ritonavir fue mayor (GMR de la C_{\min} =0,45, GMR del AUC=0,76). No se recomienda la administración simultánea de raltegravir 1.200 mg una vez al día y tipranavir/ritonavir.

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

Todos los estudios de interacción fueron realizados en adultos.

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

En la Tabla 2 se muestran todos los datos de los estudios de interacciones disponibles junto con las recomendaciones respecto a la administración simultánea.

Tabla 2

Datos de interacción farmacocinética

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

<p>efavirenz (raltegravir 400 mg dosis única)</p>	<p>↓36 % AUC de raltegravir ↓21 % C_{12hr} de raltegravir ↓36 % C_{máx} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1.200 mg una vez al día).</p>
<p>efavirenz (raltegravir 1.200 mg dosis única)</p>	<p>↓14 % AUC de raltegravir ↓6 % C_{24hr} de raltegravir ↓9 % C_{máx} de raltegravir (inducción de la UGT1A1)</p>	
<p>etravirina (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↓10 % AUC de raltegravir ↓34 % C_{12hr} de raltegravir ↓11 % C_{máx} de raltegravir (inducción de UGT1A1) ↑10 % AUC de etravirina ↑17 % C_{12hr} de etravirina ↑4 % C_{máx} de etravirina</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1.200 mg una vez al día) ni de etravirina.</p>
<p><i>Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI)</i></p>		
<p>tenofovir disoproxilo fumarato (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↑49 % AUC de raltegravir ↑3 % C_{12hr} de raltegravir ↑64 % C_{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido) ↓10 % AUC de tenofovir ↓13 % C_{24hr} de tenofovir ↓23 % C_{máx} de tenofovir</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1.200 mg una vez al día) ni de tenofovir disoproxilo fumarato.</p>
<p>emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato (raltegravir 1.200 mg (2 x 600 mg) una vez al día)</p>	<p>El análisis farmacocinético poblacional mostró que el efecto de emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato sobre la farmacocinética de raltegravir era mínimo (aumento del 12% en la biodisponibilidad relativa), y no resultó ni estadística ni clínicamente significativo. (Mecanismo de interacción desconocido)</p>	
<p><i>Inhibidores del CCR5</i></p>		

<p>maraviroc (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↓37 % AUC de raltegravir ↓28 % C_{12hr} de raltegravir ↓33 % C_{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido) ↓14 % AUC de maraviroc ↓10 % C_{12hr} de maraviroc ↓21 % C_{máx} de maraviroc</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1.200 mg una vez al día) ni de maraviroc.</p>
<p>ANTIVIRALES PARA EL VHC</p>		
<p><i>Inhibidores de la proteasa NS3/4A (IP)</i></p>		
<p>boceprevir (raltegravir 400 mg dosis única)</p>	<p>↑ 4 % AUC de raltegravir ↓ 25 % C_{12hr} de raltegravir ↑ 11 % C_{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1.200 mg una vez al día) ni de boceprevir.</p>
<p>ANTIMICROBIANOS</p>		
<p><i>Antimicobacterianos</i></p>		
<p>rifampicina (raltegravir 400 mg dosis única)</p>	<p>↓40 % AUC de raltegravir ↓61 % C_{12hr} 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 (400 mg dos veces al día).</p>
<p>Extrapolado del estudio de 400 mg dos veces al día</p>	<p>No se recomienda la administración simultánea de raltegravir (1.200 mg una vez al día).</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 (400 mg dos veces al día y 1.200 mg una vez al día) ni de midazolam. Estos resultados indican que raltegravir no es un inductor ni un inhibidor de la CYP3A4, por lo que no se prevé que raltegravir afecte a la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de la CYP3A4.</p>
<p>ANTIÁCIDOS QUE CONTIENEN UN CATION METÁLICO</p>		

<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></p> <p>↓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></p> <p>↓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></p> <p>↓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></p> <p>↓11 % AUC de raltegravir ↓49 % C_{12 hr} de raltegravir ↓10 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(quelación de cationes metálicos)</p>	<p>Los antiácidos que contienen aluminio y magnesio reducen los niveles plasmáticos de raltegravir. No se recomienda la administración simultánea de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1.200 mg una vez al día) con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio.</p>
<p>antiácido que contiene hidróxido de aluminio/magnesio (raltegravir 1.200 mg dosis única)</p>	<p><u>12 horas después de la toma de raltegravir</u></p> <p>↓14 % AUC de raltegravir ↓58 % C_{24 hr} de raltegravir ↓14 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(quelación de iones metálicos)</p>	

<p>antiácido que contiene carbonato de calcio (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↓55 % AUC de raltegravir ↓32 % C_{12 hr} de raltegravir ↓52 % C_{máx} de raltegravir (quelación de cationes metálicos)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día)</p>
<p>antiácido que contiene carbonato de calcio (raltegravir 1.200 mg dosis única)</p>	<p>↓72 % AUC de raltegravir ↓48 % C_{24 hr} de raltegravir ↓74 % C_{máx} de raltegravir <u>12 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓10 % AUC de raltegravir ↓57 % C_{24 hr} de raltegravir ↓2 % C_{máx} de raltegravir (quelación de iones metálicos)</p>	<p>No se recomienda la administración simultánea de raltegravir (1.200 mg una vez al día).</p>
<p>Otros CATIONES METÁLICOS</p>		
<p>Sales de hierro</p>	<p>Previsto: Raltegravir ↓AUC (quelación de cationes metálicos)</p>	<p>Se espera que la administración simultánea de sales de hierro reduzca los niveles plasmáticos de raltegravir; tomar las sales de hierro al menos dos horas después de la administración de raltegravir puede permitir limitar este efecto.</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 % C_{12 hr} de raltegravir ↑51 % C_{máx} de raltegravir (aumento de la solubilidad)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1.200 mg una vez al día)</p>
<p>famotidina (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↑44 % AUC de raltegravir ↑6 % C_{12 hr} de raltegravir ↑60 % C_{máx} de raltegravir (aumento de la solubilidad)</p>	

<p>medicamentos modificadores del pH gástrico: inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol), antagonistas H2 (p. ej., famotidina, ranitidina, cimetidina) (raltegravir 1.200 mg)</p>	<p>El análisis farmacocinético poblacional mostró que el efecto de los medicamentos modificadores del pH gástrico sobre la farmacocinética de raltegravir era mínimo (disminución del 8,8% en la biodisponibilidad relativa), y no resultó ni estadística ni clínicamente significativo. (aumento de la solubilidad del medicamento)</p>	
<p>ANTICONCEPTIVOS HORMONALES</p>		
<p>Etinilestradiol Norelgestromina (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↓2 % AUC de etinilestradiol ↑6 % C_{máx} de etinilestradiol ↑14 % AUC de norelgestromina ↑29 % C_{máx} de norelgestromina</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1.200 mg una vez al día) ni de los anticonceptivos hormonales (a base de estrógenos y/o de progesterona).</p>
<p>ANALGÉSICOS OPIOIDES</p>		
<p>metadona (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↔ AUC de metadona ↔ C_{máx} de metadona</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1.200 mg una vez al día) ni de metadona.</p>

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos relativos al uso de raltegravir 1.200 mg una vez al día en mujeres embarazadas. Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas con exposición a raltegravir de 400 mg dos veces al día durante el primer trimestre (datos prospectivos en más de 1.000 embarazos) que indican que no produce malformaciones. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Existen algunos datos en mujeres embarazadas con exposición a raltegravir de 400 mg dos veces al día durante el segundo y/o tercer trimestre (datos prospectivos entre 300-1.000 embarazos) que indican que no hay un mayor riesgo de toxicidad fetal/neonatal.

No se recomienda utilizar raltegravir 1.200 mg durante el embarazo.

Registro de embarazos de las pacientes tratadas con antirretrovirales

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

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

Lactancia

Raltegravir/metabolitos se excretan en la leche materna en una proporción tal que se espera que tengan un efecto sobre los recién nacidos/niños lactantes. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que raltegravir/metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver Datos preclínicos sobre seguridad).

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

Se recomienda que las mujeres que conviven con 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 macho y hembra 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 (ver Reacciones adversas).

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

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

Mutagenicidad

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

Carcinogenicidad

Un estudio de carcinogenicidad de raltegravir en ratones no mostró ningún potencial carcinogénico. En los niveles más altos de dosis, 400 mg/kg/día en hembras y 250 mg/kg/día en machos, la exposición sistémica fue similar a la dosis clínica de 1.200 mg una vez al día. En ratas, fueron identificados tumores (carcinoma de células escamosas) de la nariz/nasofaringe a dosis de 300 y 600 mg/kg/día en hembras y de 300 mg/kg/día en machos. Esta neoplasia se podría producir por una deposición local y/o por la aspiración del fármaco a través de la mucosa de la nariz/nasofaringe durante

la dosificación oral por sonda y la subsecuente irritación crónica e inflamación; es probable que sea de importancia limitada para el uso clínico. En el NOAEL (nivel sin efecto adverso observable), la exposición sistémica fue similar a la dosis clínica de 1.200 mg una vez al día. Los estudios estándar de genotoxicidad para evaluar la mutagenicidad y la clastogenicidad fueron negativos.

Toxicidad relacionada con el desarrollo

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas por los investigadores causalmente relacionadas con raltegravir (solo o en combinación con otro ARV), así como las reacciones adversas determinadas en la experiencia postcomercialización, 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 ARV)

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, pesadillas, comportamiento anormal, depresión
	Poco frecuentes	trastorno mental, tentativa de suicidio, ansiedad, estado confusional, humor deprimido, depresión mayor, insomnio medio, alteración del humor, ataque de pánico, alteraciones del sueño, pensamiento suicida, comportamiento suicida (particularmente en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica preexistente)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	mareos, cefalea, hiperactividad psicomotora
	Poco frecuentes	amnesia, síndrome del túnel carpiano, trastorno cognitivo, alteración de la atención, mareo postural, disgeusia, hipersomnio, hipoestesia, letargia, alteración de la memoria, migraña, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblores, sueño deficiente
Trastornos oculares	Poco frecuentes	deficiencia visual
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	vértigo
	Poco frecuentes	tinnitus
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	palpitaciones, bradicardia sinusal, extrasístoles ventriculares
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	sofocos, hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	disfonía, epistaxis, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dispepsia
	Poco frecuentes	gastritis, malestar abdominal, dolor abdominal superior, abdomen sensible, malestar anorrectal, estreñimiento, sequedad de boca, malestar epigástrico, duodenitis erosiva, eructación, reflujo gastroesofágico, gingivitis, glositis, odinofagia, pancreatitis aguda, úlcera péptica, hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	hepatitis, esteatosis hepática, hepatitis alcohólica, fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	erupción
	Poco frecuentes	acné, alopecia, dermatitis acneiforme, sequedad de piel, eritema, lipoatrofia facial, hiperhidrosis, lipoatrofia, lipodistrofia adquirida, lipohipertrofia, sudores nocturnos, prurigo, prurito, prurito generalizado, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción prurítica, lesión cutánea, urticaria, xeroderma, síndrome de Stevens Johnson, erupción inducida por medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor en el costado, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, osteopenia, dolor en las extremidades, tendinitis, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	insuficiencia renal, nefritis, nefrolitiasis, nocturia, quiste renal, deterioro renal, nefritis tubulointersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	disfunción eréctil, ginecomastia, síntomas menopáusicos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	astenia, cansancio, pirexia
	Poco frecuentes	malestar en el pecho, escalofríos, edema facial, aumento del tejido graso, sensación de nerviosismo, malestar, bulto submandibular, edema periférico, dolor
Exploraciones complementarias	Frecuentes	elevación de la alanina aminotransferasa, linfocitos atípicos, elevación de la aspartato aminotransferasa, elevación de los triglicéridos, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa pancreática en sangre

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

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 (TARV). Se desconoce la frecuencia (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L

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

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

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

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

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

Población pediátrica

La formulación de ISENTRESS 600 comprimidos no se ha estudiado en pacientes pediátricos (ver Posología y forma de administración).

Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad

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

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

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

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

Lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad

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

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

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

Recién nacidos expuestos al VIH-1

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

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

Eficacia

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

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

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

Análisis de los resultados a las 48 y 96 semanas

Los resultados duraderos (semana 48 y semana 96) agrupados de los pacientes que recibieron la dosis recomendada de raltegravir de 400 mg dos veces al día en los estudios BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3
Resultados de eficacia en las semanas 48 y 96

Estudios BENCHMRK 1 y 2 agrupados	48 Semanas		96 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N=462)	Placebo + TBO (N=237)	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N=462)	Placebo + TBO (N=237)
Porcentaje de ARN del VIH < 400 copias/ml (IC del 95%)				
Todos los pacientes†	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Características basales‡				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤100.000 copias/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 células/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Puntuación de sensibilidad (PSG)§				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 y más	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Porcentaje de ARN del VIH < 50 copias/ml (IC del 95%)				
Todos los pacientes†	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)

Características basales†				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤100.000 copias/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 células/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Puntuación de sensibilidad (PSG)§				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 y más	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Cambio medio en el recuento de células CD4 (IC del 95%), células/mm ³				
Todos los pacientes†	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Características basales†				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 copias/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 células/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Puntuación de sensibilidad (PSG)§				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 o más	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

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

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

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

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

Cambio a raltegravir (400 mg dos veces al día)

Los estudios SWITCHMRK 1 y 2 (Protocolos 032 y 033) evaluaron a pacientes infectados con el VIH que recibían tratamiento supresor (ARN del VIH < 50 copias/ml en la selección; régimen estable > 3 meses) con lopinavir 200 mg (+)

ritonavir 50 mg 2 comprimidos dos veces al día más al menos 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa y que se aleatorizaron 1:1 para continuar con lopinavir (+) ritonavir 2 comprimidos dos veces al día (n=174 y n=178, respectivamente) o para sustituir lopinavir (+) ritonavir con raltegravir 400 mg dos veces al día (n=174 y n=176, respectivamente). No se excluyeron los pacientes con antecedentes de fracaso virológico y no se limitó el número de tratamientos antirretrovirales previos.

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

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

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

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

Resultados del análisis de 48 y 240 semanas

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

Tabla 4
Resultado de eficacia en las semanas 48 y 240

Estudio STARTMRK	48 Semanas		240 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N=282)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N=282)
Porcentaje de ARN del VIH < 50 copias/ml (IC del 95%)				

Todos los pacientes [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Característica basal[‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 copias/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 células/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Subtipo viral Clado B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Clado no B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Media del cambio en linfocitos CD4 (IC del 95%), células/mm³				
Todos los pacientes [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Característica basal[‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 copias/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 células/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Subtipo viral Clado B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Clado no B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

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

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

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

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

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

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

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

Resultados de los análisis a las 48 y 96 semanas

En lo que respecta a la variable principal de eficacia, la proporción de pacientes que alcanzan ARN del VIH < 40 copias/ml en la semana 48 fue 472/531 (88,9%) en el grupo que recibía raltegravir 1.200 mg una vez al día y 235/266 (88,3%) en el grupo que recibía raltegravir 400 mg dos veces al día. La diferencia entre los tratamientos (raltegravir 1.200 mg una vez

al día-raltegravir 400 mg dos veces al día) fue del 0,5%, con un IC del 95% asociado de (-4,2; 5,2), que establece que raltegravir 1.200 mg una vez al día es no inferior a raltegravir 400 mg dos veces al día.

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

Tabla 5
Resultado de eficacia en las semanas 48 y 96

Ensayo ONCEMRK Parámetro	48 semanas		96 semanas	
	Raltegravir 600 mg (1.200 mg una vez al día) (N=531)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=266)	Raltegravir 600 mg (1.200 mg una vez al día) (N=531)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=266)
Porcentaje del ARN del VIH < 40 copias/ml (IC del 95 %)				
Todos los pacientes†	88,9 (85,9; 91,4)	88,3 (83,9; 91,9)	81,5 (78,0; 84,8)	80,1 (74,8; 84,7)
Característica basal‡				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	86,7 (80,0; 91,8)	83,8 (73,4; 91,3)	84,7 (77,5; 90,3)	82,9 (72,0; 90,8)
≤ 100.000 copias/ml	97,2 (94,9; 98,7)	97,7 (94,3; 99,4)	91,9 (88,5; 94,5)	93,0 (89,1; 97,1)
Recuento CD4 ≤ 200 células/mm ³	85,1 (74,3; 92,6)	87,9 (71,8; 96,6)	79,0 (66,8; 88,3)	80 (61,4; 92,3)
> 200 células/mm ³	95,6 (93,2; 97,3)	94,5 (90,6; 97,1)	91,4 (88,3; 93,9)	92,2 (87,6; 95,5)
Subtipo viral Clado B	94,6 (91,4; 96,8)	93,7 (89,0; 96,8)	90,0 (86,0; 93,2)	88,9 (83,0; 93,3)
Clado no B	93,6 (89,1; 96,6)	93,2 (84,9; 97,8)	89,5 (84,1; 93,6)	94,4 (86,2; 98,4)
Media del cambio en linfocitos CD4 (IC del 95 %), células/mm³				
Todos los pacientes†	232 (215; 249)	234 (213; 255)	262 (243; 280)	262 (236; 288)
Característica basal‡				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	276 (245;308)	256 (218, 294)	297 (263; 332)	281 (232; 329)
≤ 100.000 copias/ml	214 (194; 235)	225 (199, 251)	248 (225; 270)	254 (224; 285)
Recuento CD4 ≤ 200 células/mm ³	209 (176; 243)	209 (172, 245)	239 (196; 281)	242 (188; 296)
> 200 células/mm ³	235 (216; 255)	238 (214, 262)	265 (245; 286)	265 (237; 294)
Subtipo viral Clado B	232 (209; 254)	240 (213, 266)	270 (245; 296)	267 (236; 297)
Clado no B	233 (205; 261)	226 (191, 261)	246 (219; 274)	259 (211; 307)

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

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

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

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 Centros de Toxicología:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.

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

PRESENTACIONES

ISENTRESS 600 se presenta en envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.412

Fabricado por:

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

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

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT:

MK-0518_EMEA/H/C/000860/IB/0103_physician_000025431_AR-UY

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-20357263 PROSP Comp Rec 600mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.06 17:24:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.06 17:24:51 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR**ISENTRESS®****Raltegravir 400 mg**

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de ISENTRESS 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 2208 43,44 mg; 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.

Composición Opadry® II Rosa (85F94224): Alcohol polivinílico; Dióxido de titanio; Polietilenglicol 3350; Talco; Óxido de hierro rojo; Óxido de hierro negro.

*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 J05AJ01 – Antiviral para uso sistémico, inhibidores de la integrasa.

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) (ver Posología y forma de administración; Advertencias y precauciones especiales de empleo; Propiedades farmacodinámicas; Propiedades farmacocinéticas).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas**Mecanismo de acción

Raltegravir es un inhibidor de la transferencia de la cadena de integrasa 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 IC_{50} que oscilaban desde 5 hasta 12 nM.

Resistencia

La mayoría de los virus aislados de pacientes en los que ha fracasado raltegravir mostraban un elevado nivel de resistencia a raltegravir como consecuencia de la aparición de dos o más mutaciones en la integrasa. La mayoría presentaba una mutación en el aminoácido de la posición 155 (N155 cambio por H), en el aminoácido de la posición 148 (Q148 cambio por H, K o R) o en el aminoácido de la posición 143 (Y143 cambio por H, C o R) y una o más mutaciones adicionales de la integrasa (por ej., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V1511, 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 $T_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{\text{máx}}$ en un 46 % y un 52 %, respectivamente; la $C_{12 \text{ hr}}$ permaneció básicamente invariable. La ingesta de alimentos parece aumentar la variabilidad farmacocinética respecto al ayuno.

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

Distribución

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

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

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

Biotransformación y excreción

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

Polimorfismo de la UGT1A1

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Según un estudio de comparación de formulación en voluntarios adultos sanos, el comprimido masticable y los gránulos 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 gránulos para suspensión oral.

La Tabla 1 muestra los parámetros farmacocinéticos observados con el comprimido de 400 mg, con el comprimido masticable y con los gránulos para suspensión oral, por peso corporal.

Tabla 1

Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir en el ensayo IMPAACT P1066 siguiendo las recomendaciones de Dosis de la sección Posología y forma de administración (excluyendo recién nacidos)

Peso corporal	Formulación	Dosis	N*	Media geométrica (%CV†) AUC _{0-12hr} (µM•h)	Media geométrica (%CV†) C _{12hr} (nM)
≥ 25 kg	Comprimido recubierto	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 de los gránulos 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.					

Pacientes de edad avanzada

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

Sexo, raza e IMC

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Raltegravir se elimina principalmente por glucuronidación en el hígado. En adultos, no se detectaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre los pacientes que presentaban insuficiencia hepática moderada y los pacientes sanos. El efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de raltegravir no se ha estudiado (ver Posología y forma de administración; Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo; Propiedades farmacodinámicas).

Adultos

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

Población pediátrica

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

Formulaciones y concentraciones adicionales disponibles:

ISENTRESS también está disponible en una formulación en comprimido masticable y en formulación en gránulos para suspensión oral. Para obtener más información sobre la posología, consultar los prospectos del comprimido masticable y de los gránulos para suspensión oral. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de raltegravir en recién nacidos prematuros (< 37 semanas de gestación) y de bajo peso al nacer (< 2.000 g). No se dispone de datos en esta población y no se pueden hacer recomendaciones posológicas.

La dosis máxima para el comprimido masticable es de 300 mg dos veces al día. Debido a que las formulaciones tienen perfiles farmacocinéticos diferentes, no se deben sustituir ni los comprimidos masticables ni los gránulos para suspensión oral por el comprimido de 400 mg o por el comprimido de 600 mg (ver Propiedades farmacocinéticas). Los comprimidos

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presentan insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, ISENTRESS se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo; Propiedades farmacocinéticas).

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 incluidos en la sección Fórmula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Generales

Se debe advertir a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por el VIH y que no se ha demostrado que evite la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sanguíneo.

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 (ver Propiedades farmacodinámicas)

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

Depresión

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

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, raltegravir se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Posología y forma de administración; Propiedades farmacocinéticas).

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 y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Antiácidos

La administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen aluminio y magnesio dio lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. No se recomienda la administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Rifampicina

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

Miopatía y rabdomiólisis

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

Reacciones cutáneas graves y de hipersensibilidad

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

Erupción

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

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

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

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

Efecto de raltegravir sobre la farmacocinética de otros medicamentos

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

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

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de raltegravir

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

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

de la UGT1A1 (por ejemplo, indinavir, saquinavir) también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de raltegravir, aunque en menor medida comparado con atazanavir. Asimismo, tenofovir disoproxilo fumarato puede incrementar las concentraciones plasmáticas de raltegravir, sin embargo, se desconoce el mecanismo de este efecto (ver Tabla 2). En los ensayos clínicos, un gran número de pacientes utilizaron atazanavir y/o tenofovir disoproxilo fumarato en un tratamiento de base optimizado (TBO) produciendo aumentos de las concentraciones plasmáticas de raltegravir. El perfil de seguridad observado en pacientes que utilizaron atazanavir y/o tenofovir disoproxilo fumarato fue similar al perfil de seguridad de los pacientes que no utilizaron estos medicamentos, por lo que no es necesario ajustar la dosis.

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

La administración simultánea de raltegravir con otros medicamentos que aumentan el pH gástrico (p. ej., omeprazol y famotidina) puede aumentar la tasa de absorción de raltegravir y resultar en un aumento de los niveles plasmáticos de raltegravir (ver Tabla 2). 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 2

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 _{12hr} 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)	<p>↓24 % AUC de raltegravir ↓55 % C_{12 hr} de raltegravir ↓18 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(inducción de la UGT1A1)</p>	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)</i>		
efavirenz (raltegravir 400 mg dosis única)	<p>↓36 % AUC de raltegravir ↓21 % C_{12 hr} de raltegravir ↓36 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(inducción de la UGT1A1)</p>	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
etravirina (raltegravir 400 mg dos veces al día)	<p>↓10 % AUC de raltegravir ↓34 % C_{12 hr} de raltegravir ↓11 % C_{máx} de raltegravir (inducción de UGT1A1)</p> <p>↑10 % AUC de etravirina ↑17 % C_{12 hr} de etravirina ↑4 % C_{máx} de etravirina</p>	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)	<p>↑49 % AUC de raltegravir ↑3 % C_{12 hr} de raltegravir ↑64 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(mecanismo de interacción desconocido)</p> <p>↓10 % AUC de tenofovir ↓13 % C_{24 hr} de tenofovir ↓23 % C_{máx} de tenofovir</p>	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)	<p>↓37 % AUC de raltegravir ↓28 % C_{12 hr} de raltegravir ↓33 % C_{máx} de raltegravir</p> <p>(mecanismo de interacción desconocido)</p> <p>↓14 % AUC de maraviroc ↓10 % C_{12 hr} de maraviroc ↓21 % C_{máx} de maraviroc</p>	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de maraviroc.
ANTIVIRALES PARA EL VHC		
<i>Inhibidores de la proteasa NS3/4A (IP)</i>		

<p>boceprevir (raltegravir 400 mg dosis única)</p>	<p>↑4 % AUC de raltegravir ↓25 % C_{12 hr} de raltegravir ↑11 % C_{máx} de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de boceprevir.</p>
<p>ANTIMICROBIANOS</p>		
<p><i>Antimicobacterianos</i></p>		
<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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).</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. 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>
<p>ANTIÁCIDOS QUE CONTIENEN UN CATION METÁLICO</p>		

<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></p> <p>↓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></p> <p>↓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></p> <p>↓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></p> <p>↓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>
<p>Otros CATIONES METÁLICOS</p>		
<p>Sales de hierro</p>	<p>Previsto: Raltegravir ↓ AUC</p> <p>(quelación de cationes metálicos)</p>	<p>Se espera que la administración simultánea de sales de hierro reduzca los niveles plasmáticos de raltegravir; tomar las sales de hierro al menos dos horas después de la administración de raltegravir puede permitir limitar este efecto.</p>
<p>ANTAGONISTAS H2 E INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</p>		

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

Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas con exposición a raltegravir de 400 mg dos veces al día durante el primer trimestre (datos prospectivos en más de 1.000 embarazos) que indican que no produce malformaciones. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Existen algunos datos en mujeres embarazadas con exposición a raltegravir de 400 mg dos veces al día durante el segundo y/o tercer trimestre (datos prospectivos entre 300-1.000 embarazos) que indican que no hay un mayor riesgo de toxicidad fetal/neonatal.

Se puede utilizar raltegravir de 400 mg dos veces al día durante el embarazo en aquellos casos en los que esté clínicamente indicado.

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

Raltegravir/metabolitos se excretan en la leche materna en una proporción tal que se espera que tengan un efecto sobre los recién nacidos/niños lactantes. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que raltegravir/metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver Datos preclínicos sobre seguridad).

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

Se recomienda que las mujeres que conviven con 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 macho y hembra 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 (ver Reacciones adversas).

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas por los investigadores causalmente relacionadas con raltegravir (solo o en combinación con otro ARV), así como las reacciones adversas determinadas en la experiencia postcomercialización, 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 ARV)
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
	Poco frecuentes	acné, alopecia, dermatitis acneiforme, sequedad de piel, eritema, lipoatrofia facial, hiperhidrosis, lipoatrofia, lipodistrofia adquirida, lipohipertrofia, sudores nocturnos, prurigo, prurito, prurito generalizado, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción prurítica, lesión cutánea, urticaria, xeroderma, síndrome de Stevens Johnson, erupción inducida por medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor en el costado, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, osteopenia, dolor en las extremidades, tendinitis, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	insuficiencia renal, nefritis, nefrolitiasis, nocturia, quiste renal, deterioro renal, nefritis tubulointerstitial
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 (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 (TARV). Se desconoce la frecuencia (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos

pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

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

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

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

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

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad

Raltegravir ha sido estudiado en 126 niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad infectados por el VIH-1 y tratados previamente con antirretrovirales, en combinación con otros antirretrovirales en el ensayo IMPAACT P1066 (ver Propiedades farmacodinámicas; Propiedades farmacocinéticas). 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 (ver Propiedades farmacodinámicas; Propiedades farmacocinéticas).

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

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

Recién nacidos expuestos al VIH-1

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

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 3.

Tabla 3
Resultados de eficacia en las semanas 48 y 96

Estudios BENCHMRK 1 y 2 agrupados	48 Semanas		96 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N=462)	Placebo + TBO (N = 237)	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N=462)	Placebo + TBO (N=237)
Porcentaje de ARN del VIH < 400 copias/ml (IC del 95%)				
Todos los pacientes [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Características basales[‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 copias/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 células/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Puntuación de sensibilidad (PSG)[§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 y más	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Porcentaje de ARN del VIH < 50 copias/ml (IC del 95%)				
Todos los pacientes [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Características basales[‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 copias/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)

Recuento de CD4 \leq 50 células/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 y \leq 200 células/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 células/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Puntuación de sensibilidad (PSG) [§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 y más	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Cambio medio en el recuento de células CD4 (IC del 95%), células/mm³				
Todos los pacientes [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Características basales [‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
\leq 100.000 copias/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Recuento de CD4 \leq 50 células/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 y \leq 200 células/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 células/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Puntuación de sensibilidad (PSG) [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 o más	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

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

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

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

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

Cambio a raltegravir

Los estudios SWITCHMRK 1 y 2 (Protocolos 032 y 033) evaluaron a pacientes infectados con el VIH que recibían tratamiento supresor (ARN del VIH < 50 copias/ml en la selección; régimen estable > 3 meses) con lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 comprimidos dos veces al día más al menos 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa y que se aleatorizaron 1:1 para continuar con lopinavir (+) ritonavir 2 comprimidos dos veces al día (n=174 y n=178, respectivamente) o para sustituir lopinavir (+) ritonavir con raltegravir 400 mg dos veces al día (n=174 y n=176,

respectivamente). No se excluyeron los pacientes con antecedentes de fracaso virológico y no se limitó el número de tratamientos antirretrovirales previos.

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

Pacientes adultos no tratados previamente

STARTMRK (ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento activo) evaluó la seguridad y actividad antirretroviral de raltegravir 400 mg dos veces al día frente a efavirenz 600 mg al acostarse, en una combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxilo fumarato, en pacientes infectados con el VIH no tratados previamente con ARN del VIH > 5.000 copias/ml. La aleatorización se estratificó en la selección según las concentraciones de ARN del VIH (\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 4.

Tabla 4

Resultado de eficacia en las semanas 48 y 240

Estudio STARTMRK	48 Semanas		240 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N=282)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N=282)
Porcentaje de ARN del VIH < 50 copias/ml (IC del 95%)				
Todos los pacientes [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Característica basal[‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)

≤ 100.000 copias/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Recuento CD4 ≤ 50 células/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 células/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Subtipo viral Clado B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Clado no B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Media del cambio en linfocitos CD4 (IC del 95%), células/mm³				
Todos los pacientes [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Característica basal[‡]				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 copias/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Recuento CD4 ≤ 50 células/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 y ≤ 200 células/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 células/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Subtipo viral Clado B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Clado no B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

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

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

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

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

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad

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

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

Tabla 5

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 ARV por clase		
INNTI	78%	
IP	83%	
Respuesta	Semana 24	Semana 48
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 gránulos para suspensión oral independientemente de la comida, en combinación con TBO que incluía lopinavir más ritonavir en dos tercios de los pacientes.

Tabla 6

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

Parámetro	N=26
Demográficos	
Edad (semanas), mediana [intervalo]	28 [4 - 100]
Género masculino	65%
Raza	
Caucásica	8%
Negra	85%

Características basales		
ARN plasmático del VIH-1 (log ₁₀ copias/ml), media [intervalo]	5,7 [3,1 - 7]	
Recuento de células CD4 (células/mm ³), mediana [intervalo]	1.400 [131 -3.648]	
Porcentaje de CD4, mediana [intervalo]	18,6% [3,3 – 39,3]	
ARN del VIH-1 >100.000 copias/ml	69%	
CDC para VIH categoría B o C	23%	
Uso previo de un ARV por clase		
INNTI	73%	
INTI	46%	
IP	19%	
Respuesta	Semana 24	Semana 48
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	Semana 24	Semana 48
Ausencia de respuesta	0	0
Rebote	0	4
Número con genotipo disponible*	0	2

*Un paciente tenía una mutación en la posición 155.

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 Centros de Toxicología:

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 ambiente hasta 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

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme LLC, 2778 South East Side Highway Elkton, VA, 22827, Estados Unidos (elaboración completa)

MSD International GmbH (Singapore Branch), 21 Tuas South Avenue 6, Singapur 637766, Singapur (elaboración a granel)

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica

Última revisión ANMAT:

MK-0518_EMEA/H/C/000860/IB/0103_physician_000025431_AR-UY



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-20357263 PROSP Comp Rec 400mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.06 17:25:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.06 17:25:54 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Constancia Notificación Electrónica

Número:

Referencia: Notificación

Motivo: NOTIFICACIÓN DISPOSICIÓN 2237/2023

Los documentos notificados son: DI-2023-31989296-APN-ANMAT#MS

CUIL: 30515900914

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.31 11:49:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.31 11:49:25 -03:00