

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ISENTRESS 400 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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

Excipiente: cada comprimido contiene 26,06 mg de lactosa monohidrato.

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido de color rosa, que presenta forma ovalada, con la inscripción “227” grabada en un lado.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

ISENTRESS está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en pacientes adultos tratados previamente y que presentan signos de replicación del VIH-1 a pesar de estar recibiendo tratamiento antirretroviral.

Esta indicación está basada en los datos de seguridad y eficacia de dos ensayos a doble ciego, controlados con placebo de 48 semanas de duración en pacientes tratados previamente (ver sección 5.1).

### **4.2 Posología y forma de administración**

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

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

#### Posología

##### *Adultos*

La posología recomendada de ISENTRESS es de 400 mg administrados dos veces al día con o sin alimentos. El efecto de los alimentos sobre la absorción de raltegravir es impreciso (ver sección 5.2). No es aconsejable masticar, machacar o partir los comprimidos.

##### *Pacientes de edad avanzada*

Existe poca información sobre el uso de ISENTRESS en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Por consiguiente, ISENTRESS deberá usarse con precaución en esta población.

##### *Niños y adolescentes*

No se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 16 años de edad (ver secciones 5.1 y 5.2).

##### *Insuficiencia renal*

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

### *Insuficiencia hepática*

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

### Forma de administración

Oral

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Hay que 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 de la sangre o contacto sexual. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.

En general, en la farmacocinética de raltegravir se observó una considerable variabilidad interindividual e intraindividual (ver secciones 4.5 y 5.2).

Se observaron tasas de respuesta más elevadas en pacientes que presentaban puntuación de sensibilidad genotípica (PSG) > 0. Los pacientes con PSG o con puntuación de sensibilidad fenotípica (PSF)=0 presentaban mayor riesgo de desarrollar resistencia a raltegravir (ver sección 5.1). Raltegravir debe usarse en combinación con al menos otro agente activo para reforzar los beneficios y reducir el riesgo de fracaso virológico y de desarrollo de resistencia a raltegravir.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de ISENTRESS en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, ISENTRESS deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 5.2).

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

Existen datos muy limitados sobre el uso de raltegravir en pacientes infectados también con el VIH y el VHB o el VHC. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con tratamiento antirretroviral de combinación presentan un mayor riesgo de acontecimientos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales.

### Osteonecrosis

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluido el uso de corticoesteroides, 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 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 reactivación inmunitaria

En los pacientes infectados por el VIH con inmunodeficiencia severa en el momento de la instauración del tratamiento antirretroviral de combinación (TARC) puede producirse una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales, la cual puede causar trastornos clínicos graves o agravar los síntomas. Habitualmente, dichas reacciones se observan en las primeras semanas o meses

después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focales y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (antes conocido como *Pneumocystis carinii*). Deben evaluarse todos los síntomas inflamatorios y debe instaurarse un tratamiento cuando sea necesario.

ISENTRESS deberá usarse con precaución cuando se administra concomitantemente 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 coadministración con rifampicina es inevitable, se puede considerar duplicar la dosis de ISENTRESS (ver sección 4.5).

Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis; sin embargo, se desconoce la relación de ISENTRESS con estos acontecimientos. Utilizar con precaución en pacientes que hayan tenido en el pasado miopatía o rabdomiólisis o que tengan cualquier factor desencadenante, incluyendo otras especialidades farmacéuticas asociadas a estas enfermedades (ver sección 4.8).

Durante los estudios clínicos se vio que en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH, tratados previamente, hubo un índice de cáncer ligeramente superior en el grupo de raltegravir comparado con el grupo que recibió sólo el tratamiento de base optimizado. Actualmente no hay datos suficientes para poder excluir la posibilidad de que raltegravir pudiera estar asociado con un riesgo de cáncer (ver sección 4.8).

ISENTRESS contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Raltegravir no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 (CYP), no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A, y no induce la CYP3A4. Raltegravir no es un inhibidor de las UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs)1A1 y 2B7 y no inhibe el transporte mediado por la glucoproteína P. Según estos datos, no cabe esperar que ISENTRESS 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. La siguiente información sobre las interacciones farmacológicas está basada en los valores de la media geométrica; no pudiéndose predecir con exactitud el efecto a nivel individual.

##### Efecto de raltegravir sobre la farmacocinética de otros fármacos

En estudios de interacciones, raltegravir no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de tenofovir, anticonceptivos hormonales o midazolam.

##### Efecto de otros fármacos sobre la farmacocinética de raltegravir

Dado que raltegravir se metaboliza principalmente a través de la UGT1A1, se debe tener precaución cuando ISENTRESS se coadministra con inductores potentes de la UGT1A1 (p. ej. rifampicina). Rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de ISENTRESS; se desconoce el impacto sobre la eficacia de raltegravir. Sin embargo, si la coadministración con rifampicina es inevitable, puede considerarse duplicar la dosis de ISENTRESS (ver sección 4.4). Se desconoce el efecto que tienen otros inductores potentes de las enzimas que metabolizan fármacos, como fenitoína y fenobarbital, sobre la UGT1A1. Inductores menos potentes de la UGT1A1 (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutin, glucocorticoides, hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum Perforatum*), pioglitazona) pueden utilizarse con la dosis recomendada de ISENTRESS.

La administración concomitante de ISENTRESS 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 puede incrementar las concentraciones plasmáticas de raltegravir, sin embargo, se desconoce el mecanismo de este efecto (ver Tabla 1). En los ensayos clínicos, un gran número de pacientes utilizaron atazanavir y/o tenofovir en un tratamiento de base optimizado produciendo aumentos de las concentraciones plasmáticas de raltegravir. El perfil de seguridad observado en pacientes que utilizaron atazanavir y/o tenofovir fue similar al perfil de seguridad de los pacientes que no utilizaron estos medicamentos, por lo que no es necesario ajustar la dosis.

En individuos sanos, la coadministración de ISENTRESS con omeprazol aumenta las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Como el efecto de aumentar el pH gástrico sobre la absorción de raltegravir en pacientes infectados por el VIH es incierto, utilice ISENTRESS con medicamentos que aumentan el pH gástrico (p. ej. inhibidores de la bomba de protones y antagonistas H<sub>2</sub>) sólo si es inevitable.

**Tabla 1. Datos de interacción farmacocinética**

<b>Medicamentos por área terapéutica</b>	<b>Interacción (mecanismo, si se conoce)</b>	<b>Recomendaciones relativas a la administración concomitante</b>
<b>ANTIRRETROVIRALES</b>		
<i>Inhibidores de la proteasa (IP)</i>		
<b>atazanavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑41 % AUC de raltegravir ↑77 % C <sub>12 hr</sub> de raltegravir ↑24 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (inhibición de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de ISENTRESS
<b>tipranavir/ritonavir</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓24 % AUC de raltegravir ↓55 % C <sub>12 hr</sub> de raltegravir ↓18 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (inducción de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de ISENTRESS
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)</i>		
<b>efavirenz</b> (raltegravir 400 mg dosis única)	↓36 % AUC de raltegravir ↓21 % C <sub>12 hr</sub> de raltegravir ↓36 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (inducción de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de ISENTRESS
<i>Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI)</i>		
<b>tenofovir</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑49 % AUC de raltegravir ↑3 % C <sub>12 hr</sub> de raltegravir ↑64 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (mecanismo de interacción desconocido)  ↓10 % AUC de tenofovir ↓13 % C <sub>12 hr</sub> de tenofovir ↓23 % C <sub>máx</sub> de tenofovir	No es necesario ajustar la dosis de ISENTRESS ni de disoproxil fumarato de tenofovir

<b>Medicamentos por área terapéutica</b>	<b>Interacción</b> (mecanismo, si se conoce)	<b>Recomendaciones relativas a la administración concomitante</b>
<b>ANTIMICROBIANOS</b>		
<i>Antimicobacterianos</i>		
<b>rifampicina</b> (raltegravir 400 mg dosis única)	↓40 % AUC de raltegravir ↓61 % C <sub>12 hr</sub> de raltegravir ↓38 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (inducción de la UGT1A1)	La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de ISENTRESS. Si la coadministración con rifampicina es inevitable, puede considerarse duplicar la dosis de ISENTRESS (ver sección 4.4).
<b>SEDANTES</b>		
<b>midazolam</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓8 % AUC de midazolam ↑3 % C <sub>máx</sub> de midazolam	No es necesario ajustar la dosis de ISENTRESS 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.
<b>ANTIULCEROSOS</b>		
<b>omeprazol</b> (raltegravir 400 mg dosis única)	↑212 % AUC de raltegravir ↑46 % C <sub>12 hr</sub> de raltegravir ↑315 % C <sub>máx</sub> de raltegravir	La administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones o de otros medicamentos antiulcerosos puede aumentar las concentraciones plasmáticas de raltegravir.  Utilice ISENTRESS con medicamentos que aumentan el pH gástrico sólo si es inevitable.
<b>ANTICONCEPTIVOS HORMONALES</b>		
<b>Etinilestradiol</b> <b>Norelgestromina</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓ 2% AUC de etinilestradiol ↑ 1% C <sub>máx</sub> de etinilestradiol ↑ 14% AUC de norelgestromina ↑ 29% C <sub>máx</sub> de norelgestromina	No es necesario ajustar la dosis de ISENTRESS ni de los anticonceptivos hormonales (a base de estrógenos y/o de progesterona)

#### 4.6 Embarazo y lactancia

##### Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de raltegravir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. ISENTRESS no debe utilizarse 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 ISENTRESS 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.

### Lactancia

No se sabe si raltegravir se secreta por la leche humana. No obstante, raltegravir se secreta por la leche de ratas en período de lactancia. En ratas, con una dosis materna de 600 mg/kg/día, las concentraciones medias del principio activo en la leche fueron aproximadamente 3 veces mayores que las observadas en el plasma de la madre. No se recomienda lactancia materna mientras se esté tomando ISENTRESS. Además, se recomienda que las madres infectadas por el VIH no den de mamar a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión postnatal del VIH.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos de ISENTRESS sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han notificado mareos en algunos pacientes durante el tratamiento con algunos regímenes que contienen ISENTRESS, lo cual podría afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas en algunos pacientes (ver sección 4.8).

## **4.8 Reacciones adversas**

### Pacientes tratados previamente

La evaluación de la seguridad de ISENTRESS en pacientes tratados previamente se basa en los datos de seguridad agrupados de tres estudios clínicos aleatorizados. Estos estudios utilizaban la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día en combinación con un tratamiento de base optimizado (TBO) en 507 pacientes, en comparación con los obtenidos en 282 pacientes que recibieron placebo en combinación con el TBO. Durante el tratamiento a doble ciego, el período total de seguimiento fue de 504,1 pacientes-años en el grupo de ISENTRESS 400 mg dos veces al día y de 202,5 pacientes-años en el grupo placebo.

En los pacientes del grupo de ISENTRESS 400 mg dos veces al día + TBO y del grupo de comparación de placebo + TBO, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (> 10 % de los pacientes en cada grupo) de cualquier grado de intensidad e independientemente de la causalidad fueron las siguientes: diarrea en el 17,6 % y 20,6 %, náuseas en el 11,2 % y el 15,2 % y cefalea en el 10,1 % y el 12,4 %, pirexia en el 6,3 % y 11,0 % de los pacientes, respectivamente. En este análisis agrupado, las tasas de suspensiones del tratamiento por reacciones adversas fueron del 2,4 % en los pacientes que recibieron ISENTRESS + TBO y del 2,8 % en los pacientes que recibieron placebo + TBO.

Las reacciones adversas consideradas por los investigadores causalmente relacionadas con ISENTRESS (solo o en combinación con TBO) se muestran a continuación, mediante clasificación de órganos del sistema. Cualquier término que incluya una reacción adversa grave como mínimo se identifica con una daga (†). Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización se incluyen en *itálica*. 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).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas ISENTRESS (solo o en combinación con TBO)
Infecciones e infestaciones	poco frecuentes	herpes genital†, foliculitis, herpes simple, infección por herpesvirus, herpes zoster, virus de la gripe, molusco contagioso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	poco frecuentes	anemia por deficiencia de hierro

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas ISENTRESS (solo o en combinación con TBO)
Trastornos del sistema inmunológico	poco frecuentes	hipersensibilidad medicamentosa <sup>†</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	poco frecuentes	obesidad central, disminución del apetito, diabetes mellitus, dislipidemia, hipercolesterolemia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	frecuentes	insomnio
	poco frecuentes	sueños extraños, ansiedad, depresión, insomnio medio, alteraciones del sueño
	no conocida	pensamiento suicida, comportamiento suicida (particularmente en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica preexistente)
Trastornos del sistema nervioso	frecuentes	mareos, cefalea
	poco frecuentes	síndrome del túnel carpiano, alteración de la atención, mareo postural, disgeusia, hipersomnio, hipoestesia, letargia, neuropatía, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblores
Trastornos oculares	poco frecuentes	alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto	poco frecuentes	vértigo
Trastornos cardíacos	poco frecuentes	palpitaciones, extrasístoles ventriculares
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	poco frecuentes	disfonía, epistaxis, congestión nasal, eritema faríngeo
Trastornos gastrointestinales	frecuentes	distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos
	poco frecuentes	gastritis <sup>†</sup> , malestar abdominal, dolor abdominal superior, malestar anal, sequedad de boca, dispepsia, eructación, reflujo gastroesofágico, glositis, odinofagia, dolor oral, pancreatitis aguda, úlcera péptica, hemorragia rectal, malestar de estómago
Trastornos hepatobiliares	poco frecuentes	hepatitis <sup>†</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes	hiperhidrosis, sudores nocturnos, prurito, exantema
	poco frecuentes	acné, dermatitis acneiforme, sequedad de piel, eritema, demacración facial, lipoatrofia, lipodistrofia adquirida, lipohipertrofia, prurigo, prurito generalizado, exantema maculoso, exantema maculo-papular, exantema prurítico, xeroderma
	no conocida	<i>Síndrome de Stevens Jonson</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	frecuentes	artralgia
	poco frecuentes	dolor de espalda, atrofia muscular, dolor musculoesquelético, mialgia, miositis, dolor en las extremidades, tendinitis

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas ISENTRESS (solo o en combinación con TBO)
Trastornos renales y urinarios	poco frecuentes	insuficiencia renal <sup>†</sup> , nefritis intersticial, nefrolitiasis, nocturia, poliuria
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
	poco frecuentes	malestar en el pecho, escalofríos, edema facial, aumento del tejido graso, sensación de calor, sensación de nerviosismo, pirexia, xerosis
Exploraciones complementarias	frecuentes	elevación de la alanina aminotransferasa, elevación de la aspartato aminotransferasa, elevación de los triglicéridos, elevación de la creatina quinasa, elevación de la lipasa
	poco frecuentes	reducción del recuento de neutrófilos absoluto, elevación de la amilasa, elevación del colesterol, elevación de la creatinina, elevación de la glucosa, elevación del nitrógeno ureico en sangre, elevación de la glucosa en ayunas, glucosa en orina, elevación de las lipoproteínas de alta densidad, elevación de las lipoproteínas de baja densidad, reducción del recuento de plaquetas, eritrocitos en orina positivo, aumento de peso, disminución del recuento leucocitario
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	poco frecuentes	sobredosificación accidental <sup>†</sup>

<sup>†</sup> incluye al menos una reacción adversa grave

Se han notificado casos de cáncer en los pacientes tratados previamente que recibieron ISENTRESS y TBO (tratamiento de base optimizado); varios casos fueron recurrentes. Los tipos y tasas de cáncer fueron los esperados en una población con inmunodeficiencia intensa (la mayoría tenía un recuento de linfocitos CD4 de menos de 50 células/mm<sup>3</sup> y a la mayoría se le había diagnosticado antes SIDA). Los cánceres fueron sarcoma de Kaposi, linfoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma hepatocelular y cáncer anal. La mayoría de los pacientes tenía otros factores de riesgo de cáncer, como consumo de tabaco, infección por el virus del papiloma humano e infección activa por el virus de la hepatitis B. No se sabe si los diagnósticos de cáncer estaban relacionados con el uso de ISENTRESS (ver sección 4.4).

Se observaron valores analíticos anormales en la creatinina quinasa de grado 2-4 en sujetos tratados con ISENTRESS. Se han descrito casos de miopatía y rabdomiólisis; sin embargo, se desconoce la relación entre ISENTRESS y estos acontecimientos. Utilizar con precaución en pacientes que hayan tenido en el pasado miopatía o rabdomiólisis o que tengan cualquier factor desencadenante, incluyendo otros medicamentos asociados a estas enfermedades (ver sección 4.4)

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

*Pacientes infectados también por el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C o ambos*

En los estudios de fase III se permitió incluir a pacientes que también tenían infección crónica activa por el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C o ambos (N=113/699, 16,2 %; VHB=6 %, VHC=9 %, VHB+VHC=1 %), siempre y cuando los resultados de la AST, la ALT y la fosfatasa alcalina no fueran más de 5 veces mayores que el límite superior de la normalidad. En general, el

perfil de seguridad de ISENTRESS en los pacientes infectados también por el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C o ambos fue similar al observado en los pacientes sin infección con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C. Los valores analíticos anormales de grado 2 o superiores, que representan un empeoramiento respecto al basal en la AST, ALT o en la bilirrubina total, se produjeron en el 31 %, 31 % y 16 %, respectivamente, de los sujetos con otra infección tratados con raltegravir, en comparación con el 9 %, 8 % y 8 % del resto de los sujetos tratados con raltegravir.

#### **4.9 Sobredosis**

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

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. Deberá tenerse en cuenta que raltegravir se presenta para uso clínico en forma de la sal de potasio. Se desconoce en qué medida se puede dializar ISENTRESS.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

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

#### Actividad antiviral in vitro

Raltegravir en concentraciones de  $31 \pm 20$  nM inhibió en un 95 % (CI<sub>95</sub>) la replicación del VIH-1 (relativo a un cultivo infectado por virus no tratado) en cultivos de linfocitos T humanos infectados por la variante H9IIIB del VIH-1 adaptada a la línea celular. Además, raltegravir inhibió la replicación viral en cultivos de células mononucleares de sangre periférica humanas activadas por mitógenos infectadas por diversos aislados clínicos primarios del VIH-1, entre ellos aislados resistentes a inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa.

#### Resistencia

La mayoría de los virus aislados de pacientes en los que ha fracasado raltegravir mostraban un elevado nivel de resistencia a raltegravir como consecuencia de la aparición de dos o más mutaciones. La mayoría presentaba una mutación en el aminoácido de la posición 155 (N155 cambio por H), en el aminoácido de la posición 148 (Q148 cambio por H, K o R) o en el aminoácido de la posición 143 (Y143 cambio por H, C o R) y una o más mutaciones adicionales de la integrasa. Estas 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. Los datos preliminares indican que existe la posibilidad de que se produzca al menos cierto grado de resistencia cruzada entre raltegravir y otros inhibidores de la integrasa.

#### Experiencia clínica

##### *Eficacia de ISENTRESS en pacientes tratados previamente*

Los ensayos BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 (ensayos multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo, que están actualmente en marcha) evalúan la seguridad y la actividad

antirretroviral de ISENTRESS en dosis de 400 mg dos veces al día frente al placebo en una combinación con tratamiento de base optimizado (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 de ISENTRESS 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 semanas*

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

**Tabla 2. Resultados de eficacia en la semana 48**

<b>Estudios BENCHMRK 1 y 2 agrupados</b>	<b>ISENTRESS 400 mg 2 v/d + TBO (N = 462)</b>	<b>Placebo + TBO (N = 237)</b>
<b>Parámetro</b>		
<b>Porcentaje de ARN del VIH &lt; 400 copias/ml (IC 95%)</b>		
Todos los pacientes <sup>†</sup>	72 (68, 76)	37 (31, 44)
Características basales <sup>‡</sup>		
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)
≤ 100.000 copias/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm <sup>3</sup>	61 (53, 69)	21 (13, 32)
> 50 y ≤ 200 células/mm <sup>3</sup>	80 (73, 85)	44 (33, 55)
> 200 células/mm <sup>3</sup>	83 (76, 89)	51 (39, 63)
Puntuación de sensibilidad (PSG) <sup>§</sup>		
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)
2 y más	84 (77, 89)	65 (52, 76)
<b>Porcentaje de ARN del VIH &lt; 50 copias/ml (IC 95%)</b>		
Todos los pacientes <sup>†</sup>	62 (57, 67)	33 (27, 39)
Características basales <sup>‡</sup>		
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)
≤ 100.000 copias/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)
> 50 y ≤ 200 células/mm <sup>3</sup>	67 (59, 74)	39 (28, 50)
> 200 células/mm <sup>3</sup>	76 (68, 83)	44 (32, 56)
Puntuación de sensibilidad (PSG) <sup>§</sup>		
0	45 (33, 54)	3 (0, 11)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)
2 y más	75 (68, 82)	59 (46, 71)

Estudios BENCHMRK 1 y 2 agrupados	ISENTRESS 400 mg 2 v/d + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)
<b>Parámetro</b>		
<b>Cambio medio en el recuento de células CD4 (IC 95%), células/mm<sup>3</sup></b>		
Todos los pacientes <sup>†</sup>	109 (98, 121)	45 (32, 57)
Características basales <sup>‡</sup>		
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)
≤ 100.000 copias/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm <sup>3</sup>	121 (100, 142)	33 (18, 48)
> 50 y ≤ 200 células/mm <sup>3</sup>	104 (88, 119)	47 (28, 66)
> 200 células/mm <sup>3</sup>	104 (80, 129)	54 (24, 84)
Puntuación de sensibilidad (PSG) <sup>§</sup>		
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)
2 o más	125 (105, 144)	76 (48, 103)

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

<sup>‡</sup> 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.

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

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

Los datos de eficacia a largo plazo de ISENTRESS 400 mg dos veces al día, hasta 48 semanas, en pacientes que han sido tratados previamente están también disponibles en el estudio de Fase II de búsqueda de dosis (Protocolo 005). En la semana 24, en el 71 % de los pacientes que recibían ISENTRESS 400 mg dos veces al día, la concentración de ARN del VIH seguía siendo < 400 copias/ml y en el 56 % la concentración del ARN del VIH seguía siendo < 50 copias/ml. Durante las 48 semanas de tratamiento, en el 64 % de los pacientes que recibieron ISENTRESS 400 mg dos veces al día la concentración de ARN del VIH siguió siendo < 400 copias/ml y en el 46 % la concentración de ARN del VIH siguió siendo < 50 copias/ml.

Este medicamento ha sido autorizado con una "Aprobación condicional".

Esta modalidad de aprobación significa que se espera más información de este medicamento.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Como se ha demostrado en voluntarios sanos a los que se les han administrado dosis orales únicas de raltegravir en ayunas, raltegravir se absorbe rápidamente, con un  $t_{\text{máx}}$  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 rango 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 rango 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.

ISENTRESS puede administrarse 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 los protocolos 018 y 019, 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 coadministración con alimentos y las medicaciones concomitantes.

#### Distribución

Aproximadamente el 83 % de raltegravir se une a las proteínas plasmática humanas en el intervalo de concentraciones de 2 a 10 micromolar ( $\mu\text{M}$ ).

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

#### Metabolismo y excreción

La semivida terminal aparente de raltegravir es aproximadamente de 9 horas, con una fase de la semivida más corta (aproximadamente 1 hora), que justifica en gran medida la AUC. Tras la administración de una dosis oral de raltegravir marcado radiactivamente, aproximadamente el 51 % de la dosis se excretó por las heces y el 32 % por la orina. En las heces sólo estaba presente raltegravir, gran parte del cual es probable que procediera de la hidrólisis de raltegravir-glucuronido secretado en la bilis, como se observó en especies de animales en los estudios preclínicos. En la orina se detectaron dos compuestos, raltegravir y raltegravir-glucuronido, los cuales representaron aproximadamente el 9 % y el 23 % de la dosis, respectivamente. El principal compuesto en la circulación sanguínea fue raltegravir y representó aproximadamente el 70 % de la radiactividad total; el resto de radiactividad en el plasma estaba en forma de raltegravir-glucuronido. Estudios en los que se utilizaron inhibidores químicos selectivos de isoformas y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) expresadas en el ADNc han demostrado que la UGT1A1 es la principal enzima responsable de la formación de raltegravir-glucuronido. Por 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 sujetos con genotipo \*28/\*28 con 27 sujetos 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 sujetos que presentan actividad reducida de la UGT1A1, no se considera necesario ajustar la dosis debido al polimorfismo genético.

## Poblaciones especiales

### *Niños*

La farmacocinética de raltegravir en pacientes pediátricos no se ha establecido.

### *Pacientes de edad avanzada*

No se observó un efecto clínicamente significativo de la edad sobre la farmacocinética de raltegravir en el intervalo de edad estudiado (19 a 71 años, donde un número pequeño (8) de sujetos era mayor de 65 años).

### *Sexo, raza e IMC*

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

### *Insuficiencia renal*

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

### *Insuficiencia hepática*

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

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios de toxicología no clínica, incluyendo estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad relacionada con el desarrollo, 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. Estas neoplasias podrían producirse 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 sean de importancia limitada para el uso clínico. En el NOAEL (nivel sin efecto adverso observable), la exposición sistémica fue similar a la dosis clínica de 400 mg dos veces al día. Los estudios estándar de genotoxicidad para evaluar la mutagenicidad y la clastogenicidad fueron negativos.

### Toxicidad relacionada con el desarrollo

Raltegravir no fue teratógeno en los estudios de toxicidad relacionada con el desarrollo realizados en ratas y conejos. Se observó un ligero aumento de la incidencia de costillas supernumerarias en crías de rata expuestas a raltegravir con una exposición aproximadamente 4,4 veces mayor que la exposición

que se alcanza en los seres humanos con la dosis de 400 mg dos veces al día según el  $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ . 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  $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ . (ver sección 4.6). En conejos no se observaron resultados similares.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

- celulosa microcristalina
- lactosa monohidratada
- fosfato cálcico dibásico anhidro
- hipromelosa 2208
- poloxamer 407
- estearil fumarato sódico
- estearato de magnesio

#### Cubierta pelicular

- alcohol polivinílico
- dióxido de titanio (E 171)
- polietilenglicol 3350
- talco
- óxido de hierro rojo (E 172)
- óxido de hierro negro (E 172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

30 meses

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

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

Hay dos tipos de envases: 1 frasco de 60 comprimidos y un envase múltiple que contiene 3 frascos de 60 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN 11 9BU  
Reino Unido

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

Fecha de la primera autorización: 20 diciembre 2007

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

28 de mayo de 2009

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.