

## **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(s) con efecto conocido

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

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película.

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

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

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

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

#### Posología

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

#### *Adultos*

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

#### *Población pediátrica*

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

Formulaciones y concentraciones adicionales disponibles:

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

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

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

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### Forma de administración

Vía oral.

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

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

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

#### Generales

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

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

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

## Depresión

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

## Insuficiencia hepática

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

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

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

## Osteonecrosis

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

## Síndrome de reconstitución inmune

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

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

## Antiácidos

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

## Rifampicina

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

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

#### Miopatía y rabdomiólisis

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

#### Reacciones cutáneas graves y de hipersensibilidad

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

#### Erupción

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

#### Lactosa

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”.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La administración simultánea de raltegravir con medicamentos que se sabe que son inhibidores potentes de la UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Inhibidores menos potentes de la UGT1A1 (por ejemplo, indinavir, saquinavir) también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de raltegravir, aunque en menor medida comparado con atazanavir. Asimismo, tenofovir disoproxilo fumarato puede incrementar las concentraciones plasmáticas de raltegravir, sin embargo, se desconoce el mecanismo de este efecto (ver Tabla 1). 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 1). Los perfiles de seguridad del subgrupo de pacientes que en los ensayos clínicos de fase III estaban tomando inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H<sub>2</sub>, 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 H<sub>2</sub>.

Todos los estudios de interacción fueron realizados en adultos.

**Tabla 1**  
**Datos de interacción farmacocinética**

<b>Medicamentos por área terapéutica</b>	<b>Interacción</b> (mecanismo, si se conoce)	<b>Recomendaciones</b> <b>relativas a la</b> <b>administración</b> <b>simultánea</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 raltegravir.
<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 raltegravir.
<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 raltegravir.
<b>etravirina</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓10 % AUC de raltegravir ↓34 % C <sub>12 hr</sub> de raltegravir ↓11 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (inducción de UGT1A1)  ↑10 % AUC de etravirina ↑17 % C <sub>12 hr</sub> de etravirina ↑4 % C <sub>máx</sub> de etravirina	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de etravirina.
<i>Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI)</i>		
<b>tenofovir disoproxilo fumarato</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>24 hr</sub> de tenofovir ↓23 % C <sub>máx</sub> de tenofovir	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de tenofovir disoproxilo fumarato.
<i>Inhibidores del CCR5</i>		
<b>maraviroc</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓37 % AUC de raltegravir ↓28 % C <sub>12 hr</sub> de raltegravir ↓33 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (mecanismo de interacción desconocido)  ↓14 % AUC de maraviroc ↓10 % C <sub>12 hr</sub> de maraviroc ↓21 % C <sub>máx</sub> de maraviroc	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de maraviroc.

<b>Medicamentos por área terapéutica</b>	<b>Interacción</b> (mecanismo, si se conoce)	<b>Recomendaciones relativas a la administración simultánea</b>
<b>ANTIVIRALES PARA EL VHC</b>		
<i>Inhibidores de la proteasa NS3/4A (IP)</i>		
<b>boceprevir</b> (raltegravir 400 mg dosis única)	↑ 4 % AUC de raltegravir ↓ 25 % C <sub>12 hr</sub> de raltegravir ↑ 11 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (mecanismo de interacción desconocido)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de boceprevir.
<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 raltegravir. Si la administración simultánea con rifampicina es inevitable, se puede considerar duplicar la dosis de raltegravir (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 raltegravir ni de midazolam.  Estos resultados indican que raltegravir no es un inductor ni un inhibidor de la CYP3A4, por lo que no se prevé que raltegravir afecte a la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de la CYP3A4.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
<b>ANTIÁCIDOS QUE CONTIENEN UN CATION METÁLICO</b>		
<p><b>antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↓49 % AUC de raltegravir ↓63 % C<sub>12 hr</sub> de raltegravir ↓44 % C<sub>máx</sub> de raltegravir</p> <p><u>2 horas antes de la toma de raltegravir</u> ↓51 % AUC de raltegravir ↓56 % C<sub>12 hr</sub> de raltegravir ↓51 % C<sub>máx</sub> de raltegravir</p> <p><u>2 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓30 % AUC de raltegravir ↓57 % C<sub>12 hr</sub> de raltegravir ↓24 % C<sub>máx</sub> de raltegravir</p> <p><u>6 horas antes de la toma de raltegravir</u> ↓13 % AUC de raltegravir ↓50 % C<sub>12 hr</sub> de raltegravir ↓10 % C<sub>máx</sub> de raltegravir</p> <p><u>6 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓11 % AUC de raltegravir ↓49 % C<sub>12 hr</sub> de raltegravir ↓10 % C<sub>máx</sub> 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><b>Antiácido que contiene carbonato de calcio</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)</p>	<p>↓55 % AUC de raltegravir ↓32 % C<sub>12 hr</sub> de raltegravir ↓52 % C<sub>máx</sub> de raltegravir</p> <p>(quelación de cationes metálicos)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.</p>
<b>Otros CATIONES METÁLICOS</b>		
<p><b>Sales de hierro</b></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>



<b>Medicamentos por área terapéutica</b>	<b>Interacción</b> (mecanismo, si se conoce)	<b>Recomendaciones relativas a la administración simultánea</b>
<b>ANTAGONISTAS H2 E INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</b>		
<b>omeprazol</b>  (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑37 % AUC de raltegravir ↑24 % C <sub>12 hr</sub> de raltegravir ↑51 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (aumento de la solubilidad)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
<b>famotidina</b>  (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑44 % AUC de raltegravir ↑6 % C <sub>12 hr</sub> de raltegravir ↑60 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (aumento de la solubilidad)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
<b>ANTICONCEPTIVOS HORMONALES</b>		
<b>Etinilestradiol</b> <b>Norelgestromina</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓2 % AUC de etinilestradiol ↑6 % C <sub>máx</sub> de etinilestradiol ↑14 % AUC de norelgestromina ↑29 % C <sub>máx</sub> de norelgestromina	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de los anticonceptivos hormonales (a base de estrógenos y/o de progesterona).
<b>ANALGÉSICOS OPIOIDES</b>		
<b>metadona</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↔ AUC de metadona ↔ C <sub>máx</sub> de metadona	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir ni de metadona.

#### 4.6 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 sección 5.3).

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 sección 5.3).

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 machos y hembras con dosis de hasta 600 mg/kg/día que supusieron una exposición 3 veces superior a la exposición observada para la dosis recomendada en humanos.

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

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

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

#### Tabla de reacciones adversas

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

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas Raltegravir (solo o en combinación con otro ART)</b>
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

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas Raltegravir (solo o en combinación con otro ART)</b>
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dispepsia
	Poco frecuentes	gastritis, malestar abdominal, dolor abdominal superior, abdomen sensible, malestar anorrectal, estreñimiento, sequedad de boca, malestar epigástrico, duodenitis erosiva, eructación, reflujo gastroesofágico, gingivitis, glositis, odinofagia, pancreatitis aguda, úlcera péptica, hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	hepatitis, esteatosis hepática, hepatitis alcohólica, fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	erupción
	Poco frecuentes	acné, alopecia, dermatitis acneiforme, sequedad de piel, eritema, lipoatrofia facial, hiperhidrosis, lipoatrofia, lipodistrofia adquirida, lipohipertrofia, sudores nocturnos, prurigo, prurito, prurito generalizado, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica, lesión cutánea, urticaria, xeroderma, síndrome de Stevens Johnson, erupción inducida por medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
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

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas Raltegravir (solo o en combinación con otro ART)</b>
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 sección 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

#### Población pediátrica

##### *Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad*

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

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

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

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

##### *Lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad*

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

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

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

### *Recién nacidos expuestos al VIH-1*

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

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9 Sobredosis**

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

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antiviral para uso sistémico, inhibidores de la integrasa, código ATC: J05AJ01.

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

## Resistencia

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

## Experiencia clínica

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

## Eficacia

### *Pacientes adultos tratados previamente*

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

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

### *Análisis de los resultados a las 48 y 96 semanas*

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



**Tabla 2**  
**Resultados de eficacia en las semanas 48 y 96**

Estudios BENCHMRK 1 y 2 agrupados	48 Semanas		96 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)
<b>Parámetro</b>				
<b>Porcentaje de ARN del VIH &lt; 400 copias/ml (IC del 95 %)</b>				
Todos los pacientes <sup>†</sup>	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Características basales <sup>‡</sup>				
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 <sup>3</sup>	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 y ≤ 200 células/mm <sup>3</sup>	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 células/mm <sup>3</sup>	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Puntuación de sensibilidad (PSG) <sup>§</sup>				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 y más	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
<b>Porcentaje de ARN del VIH &lt; 50 copias/ml (IC del 95%)</b>				
Todos los pacientes <sup>†</sup>	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Características basales <sup>‡</sup>				
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 <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 y ≤ 200 células/mm <sup>3</sup>	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 células/mm <sup>3</sup>	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Puntuación de sensibilidad (PSG) <sup>§</sup>				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 y más	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

Estudios BENCHMRK 1 y 2 agrupados	48 Semanas		96 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)
<b>Parámetro</b>				
<b>Cambio medio en el recuento de células CD4 (IC del 95 %), células/mm<sup>3</sup></b>				
Todos los pacientes <sup>†</sup>	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Características basales <sup>‡</sup>				
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 <sup>3</sup>	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 y ≤ 200 células/mm <sup>3</sup>	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 células/mm <sup>3</sup>	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Puntuación de sensibilidad (PSG) <sup>§</sup>				
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)

<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 % correspondiente.

<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, del 62,1 % en la semana 48 y del 57,0 % en la semana 96. Algunos pacientes experimentaron recaída virológica entre la semana 16 y la semana 96. Los factores asociados al fracaso son carga viral alta en el período basal y TBO que no incluyese al menos un agente activo potente.

#### *Cambio a raltegravir*

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

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

#### *Pacientes adultos no tratados previamente*

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

pacientes infectados con el VIH no tratados previamente con ARN del VIH > 5.000 copias/ml. La aleatorización se estratificó en la selección según las concentraciones de ARN del VIH ( $\leq 50.000$  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 3.

**Tabla 3**  
**Resultado de eficacia en las semanas 48 y 240**

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

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

<sup>†</sup> 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.

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

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

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

### *Población pediátrica*

#### *Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad*

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

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

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

Parámetro	Población en la dosis final	
	N=96	
<b>Demográficos</b>		
Edad (años), mediana [intervalo]	13 [2 – 18]	
Género masculino	49%	
Raza		
Caucásica	34%	
Negra	59%	
<b>Características basales</b>		
ARN plasmático del VIH-1 (log <sub>10</sub> copias/ml), media [intervalo]	4,3 [2,7 - 6]	
Recuento de células CD4 (células/mm <sup>3</sup> ), 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%	
<b>Uso previo de un ART por clase</b>		
INNTI	78%	
IP	83%	
	<b>Semana 24</b>	<b>Semana 48</b>
<b>Respuesta</b>		
Descenso ≥1 log <sub>10</sub> 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 <sup>3</sup> (3,8%)	156 células/mm <sup>3</sup> (4,6%)

*Lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad*

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

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

Parámetro	N=26	
	<b>Demográficos</b>	
Edad (semanas), mediana [intervalo]	28 [4 -100]	
Género masculino	65%	
Raza		
Caucásica	8%	
Negra	85%	
<b>Características basales</b>		
ARN plasmático del VIH-1 (log <sub>10</sub> copias/ml), media [intervalo]	5,7 [3,1 - 7]	
Recuento de células CD4 (células/mm <sup>3</sup> ), 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%	
<b>Uso previo de un ART por clase</b>		
INNTI	73%	
INTI	46%	
IP	19%	

Parámetro	N=26	
	Semana 24	Semana 48
<b>Respuesta</b>		
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 <sup>3</sup> (7,5%)	492 células/mm <sup>3</sup> (7,8%)
<b>Fracaso virológico</b>	<b>Semana 24</b>	<b>Semana 48</b>
Ausencia de respuesta	0	0
Rebote	0	4
Número con genotipo disponible*	0	2

\*Un paciente tenía una mutación en la posición 155.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

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

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

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

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

### Biotransformación y excreción

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

#### *Polimorfismo de la UGT1A1*

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

### Poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

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

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

**Tabla 6**

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

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

\*Número de pacientes para los que hay resultados de farmacocinética intensiva con la dosis final recomendada.  
†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 sección 4.2). Debido a que se desconoce la magnitud con la que se puede dializar raltegravir, el fármaco no se debe administrar antes de una sesión de diálisis.

#### *Insuficiencia hepática*

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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



## Mutagenicidad

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

## Carcinogenicidad

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

## Toxicidad relacionada con el desarrollo

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

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

#### Recubrimiento

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

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

30 meses

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

No requiere condiciones especiales de conservación. Mantener el frasco perfectamente cerrado, con el desecante para protegerlo de la humedad.

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial para su eliminación.

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

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

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

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

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

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

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

10/2022

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