

Información Seleccionada de Seguridad sobre ISENTRESS® (raltegravir)

Indicaciones

Está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

Posología y forma de administración:

El tratamiento debe instaurarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH. Debe usarse en combinación con otros agentes antirretrovirales activos. Puede ser administrado con o sin alimentos, el comprimido no se debe masticar, machacar o partir, debido a que anticiparían cambios en el perfil farmacocinético. ISENTRESS® está disponible en las siguientes concentraciones:

Comprimidos de 400 mg para su uso dos veces al día

Comprimidos masticables en concentraciones de 25 mg y de 100 mg (ranurados) para su uso dos veces al día

Debido a que las formulaciones no son bioequivalentes, no se pueden sustituir los comprimidos masticables por el comprimido de 400 mg. La dosis máxima para el comprimido masticable es de 300 mg dos veces al día.

Pacientes adultos

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

Pacientes pediátricos

Si pesa al menos 40 kg o bien es un paciente sin tratamiento previo o es un paciente suprimido virológicamente o en un régimen inicial de ISENTRESS® 400mg dos veces al día: la dosis recomendada es 400 mg dos veces al día o 300mg en comprimidos masticables dos veces al día (ver tabla1). Si pesan al menos 25 kg y es capaz de tragar la dosis recomendada es 400 mg (un comprimido) dos veces al día, o la dosis basada en el peso de la tableta masticable dos veces al día como se especifica en la tabla 1. Si al menos tiene 4 semanas de edad y pesa entre 3kg a menos de 25kg; la dosis basada en el peso dos veces al día para las tabletas masticables. (ver tabla 2). No se ha establecido la seguridad y la eficacia de raltegravir en recién nacidos prematuros (< 37 semanas de gestación) y de bajo peso al nacer (< 2.000 g). No se dispone de datos en esta población y no se pueden hacer recomendaciones posológicas.

Tabla 1: Dosis recomendada* de ISENTRESS® comprimidos masticables en pacientes pediátricos pesando al menos 25 Kg:

Peso corporal (Kg)	Dosis	#comprimidos masticables por dosis
25 a < 28	150 mg dos veces al día	1.5 x 100 mg†
28 a < 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg
Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg

* La recomendación de dosificación por peso para los comprimidos masticables se basa en una dosis aproximada de 6 mg/kg/dosis dos veces por día
† Los comprimidos masticables de 100 mg pueden ser divididos en mitades iguales.

Tabla 2: Dosis recomendada (*) de ISENTRESS® comprimidos masticables en pacientes pediátricos de al menos 4 semanas de edad y que pesan menos de 25 kg:

Peso corporal (kg)	Número de comprimidos masticables
11 a menos de 14†	3 x 25 mg dos veces al día
14 a menos de 20†	1 x 100 mg dos veces al día
20 a menos de 25	1.5 x 100 mg‡ dos veces al día

(*): Dosis basada en el peso recomendada para comprimidos masticables se basa en aproximadamente 6 mg/kg/dosis dos veces al día
†: Para pesos entre 11 y 20 kg puede utilizarse comprimidos masticables
Nota: los comprimidos masticables están disponibles en 25 y 100 mg
‡: Los comprimidos masticables de 100 mg pueden ser divididos en mitades iguales.

Contraindicaciones:

ISENTRESS® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a algunos de los componentes de este medicamento.

Advertencias / Precauciones generales**Generales**

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

Raltegravir tiene una barrera genética a la resistencia relativamente baja. Por consiguiente, siempre que sea posible, raltegravir se debe administrar con otros dos ARTs activos para reducir al mínimo el potencial de fracaso virológico y el desarrollo de resistencia. En pacientes no tratados previamente, los datos del estudio clínico sobre el uso de raltegravir están limitados al uso en combinación con dos inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI) (emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato).

Depresión: Se ha notificado depresión, incluyendo ideas y conductas suicidas, especialmente en pacientes con antecedentes preexistentes de depresión o enfermedad mental, por lo que hay que tener precaución en ésta población.

Pacientes de edad avanzada:

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

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presentan insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, ISENTRESS® se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida la hepatitis crónica, tienen una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral de combinación y se deben controlar de acuerdo con la práctica convencional. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o la suspensión del tratamiento. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con tratamiento antirretroviral de combinación presentan un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

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

Síndrome de reconstitución inmune:

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

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

Reacciones cutáneas graves y de hipersensibilidad:

Se han notificado reacciones cutáneas graves, potencialmente mortales y mortales en pacientes tratados con ISENTRESS®, concomitantemente con otros medicamentos asociados con estas reacciones. Estas incluyen casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por erupciones cutáneas, síntomas generales y, a veces, disfunción orgánica, incluyendo falla hepática.

Interrumpa inmediatamente ISENTRESS® y otros agentes sospechosos si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas graves o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, aunque no se limita a, erupción cutánea grave o erupción cutánea acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Se debe monitorizar el estado clínico, incluyendo transaminasas hepáticas y se debe iniciar un tratamiento apropiado. La demora en la interrupción del tratamiento con ISENTRESS® u otros agentes sospechosos, después de la aparición de erupción cutánea grave, puede desencadenar una reacción potencialmente mortal.

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.

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.

Lactosa:

Los comprimidos recubiertos con película de ISENTRESS® contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Fructosa:

ISENTRESS® comprimidos masticables contienen fructosa y sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones medicamentosas

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. 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. No se requiere ningún ajuste de dosis con el uso de inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H₂

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.

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

Fenilcetonúricos:

ISENTRESS® comprimidos masticables contiene fenilalanina, un componente del aspartame. Cada 25 mg de ISENTRESS® comprimidos masticables contiene aproximadamente 0.05 mg de fenilalanina.

Cada 100 mg de ISENTRESS® comprimidos masticables contiene aproximadamente 0.10 mg de fenilalanina. La fenilalanina puede ser perjudicial para los pacientes con fenilcetonuria.

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, lamivudina, etravirina, darunavir/ritonavir y boceprevir.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (entre 300-1.000 embarazos procedentes de la exposición durante el primer trimestre) que indican que raltegravir 400mg dos veces al día no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Sólo se debe utilizar raltegravir 400 mg dos veces al día durante el embarazo si el beneficio que se espera obtener justifica el posible riesgo para el feto.

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. Se puede considerar el uso de ISENTRESS® 400 mg dos veces al día durante el embarazo si se considera clínicamente necesario. Los datos disponibles post comercialización sugieren que la tolerabilidad y la seguridad de ISENTRESS 400 mg dos veces al día en mujeres embarazadas son consistentes con las observadas en otras poblaciones.

Lactancia:

Se desconoce si raltegravir/metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que raltegravir/metabolitos se excretan en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Raltegravir no debe utilizarse durante la lactancia. Como regla general, se recomienda que las madres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad:

No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas machos y hembras con dosis de hasta 600 mg/kg/día que supusieron una exposición 3 veces superior a la exposición observada para la dosis recomendada en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir:

Se han notificado mareos en algunos pacientes durante el tratamiento con regímenes que contienen raltegravir.

Los mareos podrían afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas en algunos pacientes.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron cefalea, náuseas y dolor abdominal. Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia fueron el síndrome de reconstitución inmune y erupción. En ensayos clínicos, las tasas de interrupción del tratamiento con raltegravir debido a reacciones adversas fueron del 5% o inferiores. La rabdomiólisis fue una reacción adversa grave notificada con poca frecuencia en el uso postcomercialización de raltegravir 400 mg dos veces al día.

Antes de prescribir ISENTRESS®, consulte la información para prescribir.