FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Raltegravir Viatris 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de raltegravir (potásico).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido de color amarillo, que presenta forma de cápsula (aproximadamente 9,6 mm x 18,6 mm) con el borde biselado convexo y "RLT" grabado en una de las caras y "M" en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Raltegravir Viatris 600 mg comprimidos recubiertos con película está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en adultos y en pacientes pediátricos con un peso de al menos 40 kg (ver 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

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

Adultos y población pediátrica
En adultos y pacientes pediátricos (con un peso de al menos 40 kg), la dosis recomendada es de 1 200 mg (dos comprimidos de 600 mg) una vez al día para pacientes no tratados previamente o para pacientes virológicamente suprimidos en tratamiento inicial con raltegravir 400 mg dos veces al día.

Formulaciones y concentraciones adicionales disponibles:

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Raltegravir también está disponible en comprimido de 400 mg para ser administrado dos veces al día en adultos o niños y adolescentes de al menos 25 kg infectados por el VIH. No se debe utilizar el comprimido de 400mg para administrar la pauta posológica de 1 200 mg una vez al día. Raltegravir Viatris solo está disponible como comprimidos de 600 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben usar otros productos de raltegravir que ofrecen dicha opción.

Raltegravir también está disponible para niños pequeños como comprimido masticable o suspensión oral. Las instrucciones para los ajustes de dosis bajas se pueden encontrar en la información del producto correspondiente.

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.

Pacientes de edad avanzada
Existe poca información sobre el uso de raltegravir en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Por consiguiente, raltegravir 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, Raltegravir Viatris se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

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

Forma de administración

Vía oral.
Raltegravir Viatris 600 mg comprimidos se puede administrar con o sin comida como una dosis de 1 200 mg administrados una vez al día. No se deben masticar, machacar o partir los comprimidos, debido a que se anticiparían cambios en el perfil farmacocinético.

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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Atazanavir

La administración simultánea de 1 200 mg de raltegravir una vez al día con atazanavir dio lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de raltegravir; por lo tanto, no se recomienda su administración simultánea (ver sección 4.5).

Tipranavir/ritonavir

La administración simultánea de 1 200 mg de raltegravir una vez al día con tipranavir/ritonavir podría dar lugar a una disminución de los niveles plasmáticos mínimos de raltegravir; por lo tanto, no se recomienda su administración simultánea (ver sección 4.5).

Antiácidos

La administración simultánea de raltegravir 1 200 mg una vez al día con antiácidos que contienen carbonato de calcio y aluminio/magnesio dio lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir; por lo tanto, no se recomienda su administración simultánea (ver sección 4.5).

Inductores potentes de las enzimas que metabolizan principios activos

Los inductores potentes de las enzimas que metabolizan principios activos (p. ej., rifampicina) no han sido estudiados con raltegravir 1 200 mg una vez al día, pero podrían producir una disminución de los niveles plasmáticos mínimos de raltegravir; por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea con raltegravir 1 200 mg una vez al día.

Miopatía y rabdomiólisis

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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).

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

In vitro, raltegravir es un inhibidor débil del transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 (IC_{50} de 109 µM) y OAT3 (IC_{50} de 18,8 µM). Se recomienda tener precaución cuando se administre de forma conjunta raltegravir 1 200 mg una vez al día con sustratos sensibles de OAT1 y/o OAT3.

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

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

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

Efecto de raltegravir sobre la farmacocinética de otros medicamentos

En estudios de interacciones farmacológicas realizados con raltegravir 400 mg dos veces al día, raltegravir no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de etravirina, maraviroc, tenofovir disoproxilo fumarato, anticonceptivos hormonales, metadona, midazolam o boceprevir. Estos resultados se pueden extrapolar a raltegravir 1 200 mg una vez al día y no es necesario ajustar la dosis de estos medicamentos.

En algunos estudios, la administración simultánea de raltegravir 400 mg comprimidos dos veces al día con darunavir produjo un descenso moderado, pero clínicamente insignificante, de las concentraciones plasmáticas de darunavir. Basado en la magnitud del efecto observado con raltegravir 400 mg comprimidos dos veces al día, se prevé que, probablemente, el efecto de raltegravir 1 200 mg una vez al día sobre las concentraciones plasmáticas de darunavir no sea clínicamente significativo.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de raltegravir

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Inductores de las enzimas que metabolizan principios activos
Se desconoce el efecto de los medicamentos que son inductores potentes de la UGT1A1, como la rifampicina, sobre raltegravir 1 200 mg una vez al día, pero es probable que su administración simultánea reduzca los niveles mínimos de raltegravir basado en la reducción de las concentraciones mínimas observadas con raltegravir 400 mg dos veces al día; por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea con raltegravir 1 200 mg una vez al día. Se desconoce el efecto que tienen otros inductores potentes de las enzimas que metabolizan principios activos, como fenitoína y fenobarbital sobre la UGT1A1; por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea con raltegravir 1 200 mg una vez al día. En los estudios de interacciones farmacológicas, efavirenz no presentó un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de raltegravir 1 200 mg una vez al día; por lo tanto, otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de San Juan, pioglitazona) se pueden utilizar con la dosis recomendada de raltegravir.

Inhibidores de la UGT1A1
La administración simultánea de atazanavir con raltegravir 1 200 mg una vez al día aumentó de forma significativa los niveles plasmáticos de raltegravir; por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea de raltegravir 1 200 mg una vez al día y atazanavir.

Antiácidos
Probablemente, la administración simultánea de raltegravir 1 200 mg una vez al día con antiácidos que contienen aluminio/magnesio y carbonato de calcio dé lugar a reducciones clínicamente significativas de los niveles plasmáticos mínimos de raltegravir. Basado en estos hallazgos, no se recomienda la administración simultánea de antiácidos que contienen aluminio/magnesio y carbonato de calcio con raltegravir 1 200 mg una vez al día.

Medicamentos que aumentan el pH gástrico
En el análisis farmacocinético poblacional del estudio ONCEMRK (Protocolo 292) se observó que la administración simultánea de raltegravir 1 200 mg una vez al día con inhibidores de la bomba de protones (IBP) o antagonistas H2 no provocó variaciones estadísticamente significativas en la farmacocinética de raltegravir. Se obtuvieron resultados de eficacia y seguridad comparables en ausencia o presencia de estos medicamentos modificadores del pH gástrico. Basado en estos datos, los IBP y los antagonistas H2 pueden administrarse simultáneamente con raltegravir 1 200 mg una vez al día.

Consideraciones adicionales
No se ha realizado ningún estudio para evaluar las interacciones farmacológicas de ritonavir, tipranavir/ritonavir, boceprevir o etravirina con raltegravir 1 200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Aunque la magnitud del cambio en la exposición a raltegravir de raltegravir 400 mg dos veces al día producido por ritonavir, boceprevir o etravirina era pequeña, el efecto de tipranavir/ritonavir fue mayor (GMR de la $C_{mín}$ = 0,45, GMR del AUC = 0,76). No se recomienda la administración simultánea de raltegravir 1 200 mg una vez al día y tipranavir/ritonavir.

Estudios previos de raltegravir 400 mg dos veces al día señalaron que la administración simultánea de tenofovir disoproxilo fumarato (un componente de emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato) aumentó la exposición a raltegravir. Se determinó que emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato aumentaba la biodisponibilidad de raltegravir 1 200 mg una vez al día un 12 %, aunque su efecto no es clínicamente significativo. Por lo tanto, se permite la administración simultánea de emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato y raltegravir 1 200 mg una vez al día.

Todos los estudios de interacciones fueron realizados en adultos.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se han realizado estudios exhaustivos de interacciones farmacológicas con raltegravir 400 mg dos veces al día y un número limitado de estudios de interacciones farmacológicas con raltegravir 1 200 mg una vez al día.

En la Tabla 1 se muestran todos los datos de los estudios de interacciones disponibles junto con las recomendaciones respecto a la administración simultánea.

Tabla 1. Datos de interacción farmacocinética

Medicamentos por área terapéutica	**Interacción** (mecanismo, si se conoce)	**Recomendaciones relativas a la administración simultánea**
ANTIRRETROVIRALES		
Inhibidores de la proteasa (IP)		
atazanavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑41 % AUC de raltegravir ↑77 % $C_{12\ hr}$ de raltegravir ↑24 % $C_{máx}$ de raltegravir (inhibición de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día).
atazanavir (raltegravir 1 200 mg dosis única)	↑67 % AUC de raltegravir ↑26 % $C_{24\ hr}$ de raltegravir ↑16 % $C_{máx}$ de raltegravir (inhibición de la UGT1A1)	No se recomienda la administración simultánea de raltegravir (1 200 mg una vez al día).
tipranavir/ritonavir (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓24 % AUC de raltegravir ↓55 % $C_{12\ hr}$ de raltegravir ↓18 % $C_{máx}$ de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día).
	Extrapolado del estudio de 400 mg dos veces al día	No se recomienda la administración simultánea de raltegravir (1 200 mg una vez al día).
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)		
efavirenz (raltegravir 400 mg dosis única)	↓36 % AUC de raltegravir ↓21 % $C_{12\ hr}$ de raltegravir ↓36 % $C_{máx}$ de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1 200 mg una vez al día).
efavirenz (raltegravir 1 200 mg dosis única)	↓14 % AUC de raltegravir ↓6 % $C_{24\ hr}$ de raltegravir ↓9 % $C_{máx}$ de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	
etravirina (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓10 % AUC de raltegravir ↓34 % $C_{12\ hr}$ de raltegravir ↓11 % $C_{máx}$ de raltegravir (inducción de UGT1A1) ↑10 % AUC de etravirina ↑17 % $C_{12\ hr}$ de etravirina ↑4 % $C_{máx}$ de etravirina	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1 200 mg una vez al día) ni de etravirina.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI)		
tenofovir disoproxilo fumarato (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑49 % AUC de raltegravir ↑3 % $C_{12\ hr}$ de raltegravir ↑64 % $C_{máx}$ de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido) ↓10 % AUC de tenofovir ↓13 % $C_{24\ hr}$ de tenofovir ↓23 % $C_{máx}$ de tenofovir	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1 200 mg una vez al día) ni de tenofovir disoproxilo fumarato.
emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato (raltegravir 1 200 mg (2 x 600 mg) una vez al día)	El análisis farmacocinético poblacional mostró que el efecto de emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato sobre la farmacocinética de raltegravir era mínimo (aumento del 12% en la biodisponibilidad relativa), y no resultó ni estadística ni clínicamente significativo. (Mecanismo de interacción desconocido)	
Inhibidores del CCR5		
maraviroc (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓37 % AUC de raltegravir ↓28 % $C_{12\ hr}$ de raltegravir ↓33 % $C_{máx}$ de raltegravir (mecanismo de interacción desconocido) ↓14 % AUC de maraviroc ↓10 % $C_{12\ hr}$ de maraviroc ↓21 % $C_{máx}$ de maraviroc	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1 200 mg una vez al día) ni de maraviroc.
ANTIMICROBIANOS		
Antimicobacterianos		
rifampicina (raltegravir 400 mg dosis única)	↓40 % AUC de raltegravir ↓61 % $C_{12\ hr}$ de raltegravir ↓38 % $C_{máx}$ de raltegravir (inducción de la UGT1A1)	La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Si la administración simultánea con rifampicina es inevitable, se puede considerar duplicar la dosis (400 mg dos veces al día) de raltegravir.
	Extrapolado del estudio de 400 mg dos veces al día	No se recomienda la administración simultánea de raltegravir (1 200 mg una vez al día).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
SEDANTES		
midazolam (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓8 % AUC de midazolam ↑3 % $C_{máx}$ de midazolam	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1 200 mg una vez al día) ni de midazolam. Estos resultados indican que raltegravir no es un inductor ni un inhibidor de la CYP3A4, por lo que no se prevé que raltegravir afecte a la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de la CYP3A4.
ANTIÁCIDOS QUE CONTIENEN UN CATIÓN METÁLICO		
antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓49 % AUC de raltegravir ↓63 % $C_{12\ hr}$ de raltegravir ↓44 % $C_{máx}$ de raltegravir <u>2 horas antes de la toma de raltegravir</u> ↓51 % AUC de raltegravir ↓56 % $C_{12\ hr}$ de raltegravir ↓51 % $C_{máx}$ de raltegravir <u>2 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓30 % AUC de raltegravir ↓57 % $C_{12\ hr}$ de raltegravir ↓24 % $C_{máx}$ de raltegravir <u>6 horas antes de la toma de raltegravir</u> ↓13 % AUC de raltegravir ↓50 % $C_{12\ hr}$ de raltegravir ↓10 % $C_{máx}$ de raltegravir <u>6 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓11 % AUC de raltegravir ↓49% $C_{12\ hr}$ de raltegravir ↓10 % $C_{máx}$ de raltegravir (quelación de cationes metálicos)	Los antiácidos que contienen aluminio y magnesio reducen los niveles plasmáticos de raltegravir. No se recomienda la administración simultánea de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1 200 mg una vez al día) con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio.
antiácido que contiene hidróxido de aluminio/magnesio (raltegravir 1 200 mg dosis única)	<u>12 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓14 % AUC de raltegravir ↓58 % $C_{24\ hr}$ de raltegravir ↓14 % $C_{máx}$ de raltegravir (quelación de iones metálicos)	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
antiácido que contiene carbonato de calcio (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓55 % AUC de raltegravir ↓32 % $C_{12\ hr}$ de raltegravir ↓52 % $C_{máx}$ de raltegravir (quelación de cationes metálicos)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día).
antiácido que contiene carbonato de calcio (raltegravir 1 200 mg dosis única)	↓72 % AUC de raltegravir ↓48 % $C_{24\ hr}$ de raltegravir ↓74 % $C_{máx}$ de raltegravir <u>12 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓10 % AUC de raltegravir ↓57 % $C_{24\ hr}$ de raltegravir ↓2 % Cmáx de raltegravir (quelación de iones metálicos)	No se recomienda la administración simultánea de raltegravir (1 200 mg una vez al día).
Otros CATIONES METÁLICOS		
sales de hierro	Previsto: Raltegravir ↓ AUC (quelación de cationes metálicos)	Se espera que la administración simultánea de sales de hierro reduzca los niveles plasmáticos de raltegravir; tomar las sales de hierro al menos dos horas después de la administración de raltegravir puede permitir limitar este efecto.
ANTAGONISTAS H2 E INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
omeprazol (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑37 % AUC de raltegravir ↑24 % $C_{12\ hr}$ de raltegravir ↑51 % $C_{máx}$ de raltegravir (aumento de la solubilidad)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y (raltegravir 1 200 mg una vez al día).
famotidina (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑44 % AUC de raltegravir ↑6 % $C_{12\ hr}$ de raltegravir ↑60 % $C_{máx}$ de raltegravir (aumento de la solubilidad)	
medicamentos modificadores del pH gástrico: inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol), antagonistas H2 (p. ej., famotidina, ranitidina, cimitedina) (raltegravir 1 200 mg)	El análisis farmacocinético poblacional mostró que el efecto de los medicamentos modificadores del pH gástrico sobre la farmacocinética de raltegravir era mínimo (disminución del 8,8 % en la biodisponibilidad relativa), y no resultó ni estadística ni clínicamente significativo. (aumento de la solubilidad del principio activo)	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
etinilestradiol **norelgestromina** (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓2 % AUC de etinilestradiol ↑6 % $C_{máx}$ de etinilestradiol ↑14 % AUC de norelgestromina ↑29 % $C_{máx}$ de norelgestromina	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1 200 mg una vez al día) ni de los anticonceptivos hormonales (a base de estrógenos y/o de progesterona).
ANALGÉSICOS OPIOIDES		
metadona (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↔ AUC de metadona ↔ $C_{máx}$ de metadona	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir (400 mg dos veces al día y 1 200 mg una vez al día) ni de metadona.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de raltegravir 1 200 mg una vez al día en mujeres embarazadas. Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas con exposición a raltegravir de 400 mg dos veces al día durante el primer trimestre (datos prospectivos en más de 1 000 embarazos) que indican que no produce malformaciones. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver 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.

No se recomienda utilizar raltegravir 1 200 mg durante el embarazo.

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

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

Lactancia

Raltegravir/metabolitos se excretan en la leche materna en una proporción tal que se espera que tengan un efecto sobre los recién nacidos/niños lactantes. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que raltegravir/metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver sección 5.3).

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 estudios 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 estudios 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 (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100) y frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas Raltegravir (solo o en combinación con otro ART)
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	herpes genital, foliculitis, gastroenteritis, herpes simple, infección por herpes virus, herpes zoster, gripe, absceso en ganglio linfático, molusco contagioso, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas Raltegravir (solo o en combinación con otro ART)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Poco frecuentes	papiloma de piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	anemia, anemia por deficiencia de hierro, dolor en ganglios linfáticos, linfadenopatía, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	síndrome de reconstitución inmune, hipersensibilidad medicamentosa, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	disminución del apetito
	Poco frecuentes	caquexia, diabetes mellitus, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hiperfagia, aumento del apetito, polidipsia, trastorno de grasa corporal
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	sueños extraños, insomnio, pesadilla, comportamiento anormal, depresión
	Poco frecuentes	trastorno mental, tentativa de suicidio, ansiedad, estado confusional, humor deprimido, depresión mayor, insomnio medio, alteración del humor, ataque de pánico, alteraciones del sueño, pensamiento suicida, comportamiento suicida (particularmente en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica preexistente)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	mareos, cefalea, hiperactividad psicomotora
	Poco frecuentes	amnesia, síndrome del túnel carpiano, trastorno cognitivo, alteración de la atención, mareo postural, disgeusia, hipersomnio, hipoestesia, letargia, alteración de la memoria, migraña, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblores, sueño deficiente
Trastornos oculares	Poco frecuentes	deficiencia visual
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	vértigo
	Poco frecuentes	tinnitus
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	palpitaciones, bradicardia sinusal, extrasístoles ventriculares
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	sofocos, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	disfonía, epistaxis, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dispepsia
	Poco frecuentes	gastritis, malestar abdominal, dolor abdominal superior, abdomen sensible, malestar anorrectal, estreñimiento, sequedad de boca, malestar epigástrico, duodenitis erosiva, eructación, reflujo gastroesofágico, gingivitis, glositis, odinofagia, pancreatitis aguda, úlcera péptica, hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	hepatitis, esteatosis hepática, hepatitis alcohólica, fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido	Frecuentes	erupción

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas Raltegravir (solo o en combinación con otro ART)
subcutáneo	Poco frecuentes	acné, alopecia, dermatitis acneiforme, sequedad de piel, eritema, lipoatrofia facial, hiperhidrosis, lipoatrofia, lipodistrofia adquirida, lipohipertrofia, sudores nocturnos, prurigo, prurito, prurito generalizado, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción prurítica, lesión cutánea, urticaria, xeroderma, síndrome de Stevens Johnson, erupción inducida por medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor en el costado, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, osteopenia, dolor en las extremidades, tendinitis, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	insuficiencia renal, nefritis, nefrolitiasis, nocturia, quiste renal, deterioro renal, nefritis tubulointersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	disfunción eréctil, ginecomastia, síntomas menopáusicos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	astenia, cansancio, pirexia
	Poco frecuentes	malestar en el pecho, escalofríos, edema facial, aumento del tejido graso, sensación de nerviosismo, malestar, bulto submandibular, edema periférico, dolor
Exploraciones complementarias	Frecuentes	elevación de la alanina aminotransferasa, linfocitos atípicos, elevación de la aspartato aminotransferasa, elevación de los triglicéridos, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa pancreática en sangre
	Poco frecuentes	reducción del recuento de neutrófilos absoluto, aumentos de la alcalina fosfatasa, disminución de la albúmina en sangre, elevación de la amilasa en sangre, elevación de la bilirrubina en sangre, elevación del colesterol en sangre, elevación de la creatinina en sangre, elevación de la glucosa en sangre, elevación del nitrógeno ureico en sangre, elevación de la creatinina fosfoquinasa, elevación en ayunas de la glucosa en sangre, presencia de glucosa en orina, elevación de las lipoproteínas de alta densidad, elevación del ratio internacional normalizado, elevación de las lipoproteínas de baja densidad, reducción del recuento de plaquetas, eritrocitos en orina positivo, aumento de la circunferencia de la cintura, aumento de peso, disminución del recuento leucocitario
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	sobredosificación accidental

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Se observaron valores analíticos anormales en la creatinina quinasa de grado 2-4 en pacientes tratados con raltegravir. Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis. Utilizar con precaución en pacientes que

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 principio activo 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 principio activo 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 estudios 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Raltegravir Viatris 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG no se ha estudiado en pacientes pediátricos (ver sección 4.2).

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

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

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

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

Lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad
Raltegravir dos veces al día ha sido estudiado también en 26 lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad infectados por el VIH-1, en combinación con otros agentes antirretrovirales en el ensayo IMPAACT P1066 (ver 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 principio activo hasta la semana 48 fueron comparables a las observadas en adultos.

Un paciente experimentó una erupción alérgica grave de grado 3 relacionada con el principio activo 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 raltegravir 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 principio activo y sí hubo tres experiencias adversas relacionadas con el principio activo 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Resistencia

La mayoría de los virus aislados de pacientes en los que ha fracasado raltegravir mostraban un elevado nivel de resistencia a raltegravir como consecuencia de la aparición de dos o más mutaciones en la integrasa. La mayoría presentaba una mutación en el aminoácido de la posición 155 (N155 cambio por H), en el aminoácido de la posición 148 (Q148 cambio por H, K o R) o en el aminoácido de la posición 143 (Y143 cambio por H, C o R) y una o más mutaciones adicionales de la integrasa (por ej., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V1511, G163R y S230R). Las mutaciones reducen la susceptibilidad del virus a raltegravir y la adición de otras mutaciones disminuye aún más la susceptibilidad a raltegravir. Los factores que reducían la probabilidad de desarrollar resistencia eran una carga viral baja en el periodo basal y el uso de otros antirretrovirales activos. Las mutaciones que confieren resistencia a raltegravir generalmente también confieren resistencia a elvitegravir, un inhibidor de la transferencia de las hebras mediada por la integrasa. Las mutaciones en el aminoácido 143 confieren mayor resistencia a raltegravir que a elvitegravir y la mutación E92Q confiere mayor resistencia a elvitegravir que a raltegravir. Los virus

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2, Protocolos 018 y 019) en pacientes adultos infectados con el VIH-1 tratados previamente con antirretrovirales, en el análisis de los datos de 240 semanas de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo (STARTMRK, Protocolo 021) en pacientes adultos infectados con el VIH-1 no tratados previamente con antirretrovirales y en el análisis de los datos de 96 semanas de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo (ONCEMRK, Protocolo 292) en pacientes adultos infectados por el VIH-1 no tratados previamente con antirretrovirales.

Eficacia

Pacientes adultos tratados previamente (400 mg dos veces al día)
Los estudios BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 (estudios 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 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 principio activo 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 periodo 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 en las semanas 48 y 96
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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Estudios BENCHMRK 1 y 2 agrupados	48 semanas		96 semanas	
Parámetro	**Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)**	**Placebo + TBO (N = 237)**	**Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)**	**Placebo + TBO (N = 237)**
Porcentaje de ARN del VIH < 400 copias/ml (IC del 95 %)				
Todos los pacientes†	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Características basales‡				
ARN del VIH >100 000 copias/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤100 000 copias/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Recuento de CD4 ≤50 células/mm^3	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
>50 y ≤200 células/mm^3	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
>200 células/mm^3	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Puntuación de sensibilidad (PSG)§				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 y más	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Porcentaje de ARN del VIH < 50 copias/ml (IC del 95 %)				
Todos los pacientes†	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Características basales‡				
ARN del VIH >100 000 copias/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤100 000 copias/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Recuento de CD4 ≤50 células/mm^3	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
>50 y ≤200 células/mm^3	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
>200 células/mm^3	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Puntuación de sensibilidad (PSG)§				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 y más	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Estudios BENCHMRK 1 y 2 agrupados	48 semanas		96 semanas	
Parámetro	**Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)**	**Placebo + TBO (N = 237)**	**Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)**	**Placebo + TBO (N = 237)**
Cambio medio en el recuento de células CD4 (IC del 95 %), células/mm^3				
Todos los pacientes[†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Características basales[‡]				
ARN del VIH >100 000 copias/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤100 000 copias/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Recuento de CD4 ≤50 células/mm^3	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
>50 y ≤200 células/mm^3	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
>200 células/mm^3	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Puntuación de sensibilidad (PSG)[§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 o más	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

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

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

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

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

Cambio a raltegravir (400 mg dos veces al día)

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Pacientes adultos no tratados previamente (400 mg dos veces al día)
STARTMRK (estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento activo) evaluó la seguridad y actividad antirretroviral de raltegravir 400 mg dos veces al día frente a efavirenz 600 mg al acostarse, en una combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxilo fumarato, en pacientes infectados con el VIH no tratados previamente con ARN del VIH >5 000 copias/ml. La aleatorización se estratificó en la selección según las concentraciones de ARN del VIH (≤50 000 copias/ml y >50 000 copias/ml) y el estatus de hepatitis B o C (positivo o negativo).

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

Resultados del análisis en las semanas 48 y 240
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**	
Parámetro	**Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)**	**Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)**	**Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)**	**Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)**
Porcentaje del ARN del VIH < 50 copias/ml (IC del 95 %)				
Todos los pacientes[†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Característica basal[‡]				
ARN del VIH >100 000 copias/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤100 000 copias/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Recuento CD4 ≤50 células/mm^3	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
>50 y ≤200 células/mm^3	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
>200 células/mm^3	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Subtipo viral Clado B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Clado no B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Estudio STARTMRK	48 semanas		240 semanas	
Parámetro	**Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)**	**Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)**	**Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)**	**Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)**
Media del cambio en linfocitos CD4 (IC del 95 %), células/mm^3				
Todos los pacientes‡	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Característica basal‡				
ARN del VIH >100 000 copias/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤100 000 copias/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Recuento CD4 ≤50 células/mm^3	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
>50 y ≤200 células/mm^3	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
>200 células/mm^3	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Subtipo viral Clado B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Clado no B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

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

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

Notas: Los análisis están basados en todos los datos disponibles.
Raltegravir y efavirenz se administraron con emtricitabina (+) tenofovir disoproxilo fumarato.

Pacientes adultos no tratados previamente (1 200 mg [2 x 600 mg] una vez al día)
En el estudio ONCEMRK (ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo; Protocolo 292) se evaluaron la seguridad y la actividad antirretroviral de raltegravir 1 200 mg una vez al día + emtricitabina (+) tenofovir disoproxilo fumarato frente a raltegravir 400 mg dos veces al día, en combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxilo fumarato, en pacientes infectados por el VIH no tratados previamente, con ARN del VIH >1 000 copias/ml. La aleatorización se estratificó según las concentraciones de ARN del VIH (≤100 000 copias/ml; y >100 000 copias/ml) y por el estatus de hepatitis B o C (positivo o negativo).

Los datos demográficos del paciente (sexo, edad y raza) y las características basales eran comparables entre el grupo que recibía raltegravir 1 200 mg una vez al día y el grupo que recibía raltegravir 400 mg dos veces al día.

Resultados de los análisis en las semanas 48 y 96
En lo que respecta a la variable principal de eficacia, la proporción de pacientes que alcanzaron ARN del VIH <40 copias/ml en la semana 48 fue 472/531(88,9 %) en el grupo que recibía raltegravir 1 200 mg una vez al día y 235/266 (88,3 %) en el grupo que recibía raltegravir 400 mg dos veces al día. La diferencia entre los tratamientos (raltegravir 1 200 mg una vez al día-raltegravir 400 mg dos veces al día) fue del 0,5 %, con un IC del 95 % asociado de (-4,2; 5,2), que establece que raltegravir 1 200 mg una vez al día es no inferior a raltegravir 400 mg dos veces al día.

En la semana 96, la proporción de pacientes que alcanzaron ARN del VIH <40 copias/ml fue de 433/531 (81,5 %) en el grupo que recibió raltegravir 1 200 mg una vez al día y de 213/266 (80,1 %) en el grupo que recibió raltegravir 400 mg dos veces al día. La diferencia de tratamiento (raltegravir 1 200 mg una vez al día-raltegravir 400 mg dos veces al día) fue del 1,5 % con un IC asociado del 95 % de (-4,4; 7,3). Los resultados de la semana 48 y la semana 96 del ensayo ONCEMRK se muestran en la Tabla 4.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tabla 4. Resultado de eficacia en las semanas 48 y 96

Estudio ONCEMRK	48 semanas		96 semanas	
Parámetro	Raltegravir 600 mg (1 200 mg una vez al día) (N = 531)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 266)	Raltegravir 600 mg (1 200 mg una vez al día) (N = 531)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 266)
Porcentaje del ARN del VIH <40 copias/ml (IC del 95 %)				
Todos los pacientes†	88,9 (85,9; 91,4)	88,3 (83,9; 91,9)	81,5 (78,0; 84,8)	80,1 (74,8; 84,7)
Característica basal‡				
ARN del VIH >100 000 copias/ml	86,7 (80,0; 91,8)	83,8 (73,4; 91,3)	84,7 (77,5; 90,3)	82,9 (72,0; 90,8)
≤100 000 copias/ml	97,2 (94,9; 98,7)	97,7 (94,3; 99,4)	91,9 (88,5; 94,5)	93,0 (89,1; 97,1)
Recuento CD4 ≤200 células/mm^3	85,1 (74,3; 92,6)	87,9 (71,8; 96,6)	79,0 (66,8; 88,3)	80 (61,4; 92,3)
>200 células/mm^3	95,6 (93,2; 97,3)	94,5 (90,6; 97,1)	91,4 (88,3; 93,9)	92,2 (87,6; 95,5)
Subtipo viral Clado B	94,6 (91,4; 96,8)	93,7 (89,0; 96,8)	90,0 (86,0; 93,2)	88,9 (83,0; 93,3)
Clado no B	93,6 (89,1; 96,6)	93,2 (84,9; 97,8)	89,5 (84,1; 93,6)	94,4 (86,2; 98,4)
Media del cambio en linfocitos CD4 (IC del 95 %), células/mm^3				
Todos los pacientes‡	232 (215; 249)	234 (213; 255)	262 (243; 280)	262 (236; 288)
Característica basal‡				
ARN del VIH >100 000 copias/ml	276 (245; 308)	256 (218; 294)	297 (263; 332)	281 (232; 329)
≤100 000 copias/ml	214 (194; 235)	225 (199; 251)	248 (225; 270)	254 (224; 285)
Recuento CD4 ≤200 células/mm^3	209 (176; 243)	209 (172; 245)	239 (196; 281)	242 (188; 296)
>200 células/mm^3	235 (216; 255)	238 (214; 262)	265 (245; 286)	265 (237; 294)
Subtipo viral Clado B	232 (209; 254)	240 (213; 266)	270 (245; 296)	267 (236; 297)
Clado no B	233 (205; 261)	226 (191; 261)	246 (219; 274)	259 (211; 307)

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

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

Raltegravir 1 200 mg una vez al día y raltegravir 400 mg dos veces al día se administraron con emtricitabina (+) tenofovir disoproxilo fumarato.

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 $T_{máx}$ de aproximadamente 3 horas después de su administración. El AUC y la $C_{máx}$ de raltegravir aumentan de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 1 600 mg. La $C_{12\ hr}$ de raltegravir aumenta de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 800 mg y aumenta de forma ligeramente menos proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 1 600 mg. No se ha establecido la proporcionalidad de la dosis en pacientes.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Raltegravir 1 200 mg una vez al día también se absorbe rápidamente con una mediana de $T_{máx}$ ~1,5 a 2 horas en el estado de ayuno y genera un pico de absorción más definido con una tendencia a una $C_{máx}$ mayor en comparación con raltegravir dos veces al día (1 comprimido de 400 mg dos veces al día). Por otro lado, en comparación con la formulación de raltegravir 400 mg, la formulación de raltegravir 600 mg utilizada en la pauta posológica de 1 200 mg (2 x 600 mg) una vez al día presenta una biodisponibilidad relativa más alta (del 21 al 66 %). Una vez absorbidas, ambas formulaciones de raltegravir muestran una farmacocinética sistémica similar. En los pacientes, tras la administración de 1 200 mg de raltegravir una vez al día, el AUC_{0-24} en el estado de equilibrio fue 53,7 h·µM, la C_{24} fue 75,6 nM, y la mediana de $T_{máx}$ fue 1,50 h.

Raltegravir 400 mg dos veces al día se puede administrar con o sin alimentos. En los estudios fundamentales de eficacia y de seguridad realizados en pacientes infectados con el VIH, raltegravir se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Cuando se administraron múltiples dosis de raltegravir tras una comida moderada en grasas, el AUC de raltegravir no se vio afectado en un grado clínicamente significativo, observándose un aumento del 13 % respecto a la administración en ayunas. La $C_{12\ hr}$ de raltegravir fue 66 % superior y la $C_{máx}$ fue 5 % superior tras una comida moderada en grasas en comparación con la administración en ayunas. La administración de raltegravir tras una comida rica en grasas aumentó el AUC y la $C_{máx}$ aproximadamente 2 veces y aumentó la $C_{12\ hr}$ en 4,1 veces. La administración de raltegravir tras una comida baja en grasas redujo el AUC y la $C_{máx}$ en un 46 % y un 52 %, respectivamente; la $C_{12\ hr}$ permaneció básicamente invariable. La ingesta de alimentos parece aumentar la variabilidad farmacocinética respecto al ayuno.

Raltegravir 600 mg comprimidos (2 x 600 mg una vez al día) se puede administrar con o sin comida. Un estudio del efecto de la comida sobre dosis únicas demostró que la pauta de 1 200 mg una vez al día presentaba unos efectos de los alimentos similares o menores a los de la pauta de 400 mg dos veces al día en condiciones de comidas ricas y bajas en grasas. La administración de una comida baja en grasas con raltegravir 1 200 mg una vez al día dio lugar a una disminución del 42 % del $AUC_{0-últ.}$, una disminución del 52 % de la $C_{máx}$ y una disminución del 16 % de la $C_{24\ hr}$. La administración de una comida rica en grasas provocó un aumento del 1,9 % del $AUC_{0-últ.}$, un descenso del 28 % de la $C_{máx}$ y una disminución del 12 % de la $C_{24\ hr}$.

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

Distribución

Aproximadamente el 83 % de raltegravir se une a las proteínas plasmáticas humanas en el intervalo de concentraciones de 2 a 10 micromolar (µM).
Raltegravir atravesó fácilmente la placenta en ratas, pero no penetró en el cerebro en una magnitud apreciable.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 $C_{12\ hr}$ 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
Raltegravir Viatris solo está disponible en comprimidos de 600 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben usar otros productos de raltegravir que ofrezcan dicha opción (ver sección 4.2). También hay disponibles otros productos de raltegravir de 400 mg en una formulación de comprimidos masticables y granulado para suspensión oral. Según un estudio de comparación de formulaciones 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. Consultar las fichas técnicas de estos productos para obtener información adicional sobre dosificación.

Pacientes de edad avanzada
No se observó un efecto clínicamente significativo de la edad sobre la farmacocinética de raltegravir en el intervalo de edad estudiado con raltegravir 400 mg dos veces al día. No se observó un efecto clínicamente significativo de la edad sobre la farmacocinética de raltegravir en el intervalo de edad estudiado en el ensayo ONCEMRK con raltegravir 1 200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Sexo, raza, grupo étnico y peso corporal
No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes en función del sexo, de la raza, del grupo étnico o del peso corporal en adultos en lo que respecta a raltegravir 400 mg dos veces al día, y se llegó a la conclusión de que no existía ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de raltegravir. En el caso de raltegravir 1 200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, el análisis farmacocinético poblacional también demostró que la repercusión del sexo, la raza, el grupo étnico y el peso corporal no es clínicamente significativa.

Insuficiencia renal
La excreción por vía renal del medicamento intacto es una vía poco importante de eliminación. En adultos, no se detectaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre los pacientes que presentaban insuficiencia renal grave y los pacientes sanos (ver sección 4.2). Debido a que se desconoce la magnitud con la que se puede dializar raltegravir, el medicamento no se debe administrar antes de una sesión de diálisis. No se han realizado estudios sobre insuficiencia renal con raltegravir 1 200 mg una vez al día. Sin embargo, basado en los resultados obtenidos con los comprimidos de 400 mg dos veces al día, no se prevé ningún efecto clínicamente significativo.

Insuficiencia hepática
Raltegravir se elimina principalmente por glucuronidación en el hígado. En adultos, no se detectaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre los pacientes que presentaban insuficiencia hepática moderada y los pacientes sanos. El efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de raltegravir no se ha estudiado (ver las secciones 4.2 y 4.4). No se han realizado estudios sobre insuficiencia hepática con raltegravir 1 200 mg una vez al día. Sin embargo, basado en los resultados obtenidos con los comprimidos de 400 mg dos veces al día, no se prevé ningún efecto clínicamente significativo para la insuficiencia hepática leve y moderada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Mutagenicidad

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

Carcinogenicidad

Un estudio de carcinogenicidad de raltegravir en ratones no mostró ningún potencial carcinogénico. En los niveles más altos de dosis, 400 mg/kg/día en hembras y 250 mg/kg/día en machos, la exposición sistémica fue similar a la dosis clínica de 1 200 mg una vez al día. En ratas, fueron identificados tumores (carcinoma de células escamosas) de la nariz/nasofaringe a dosis de 300 y 600 mg/kg/día en hembras y de 300 mg/kg/día en machos. Esta neoplasia se podría producir por una deposición local y/o por la aspiración del principio activo 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

clínica de 1 200 mg una vez al día. Los estudios estándar de genotoxicidad para evaluar la mutagenicidad y la clastogenicidad fueron negativos.

Toxicidad relacionada con el desarrollo

Raltegravir no fue 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 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$. No se observaron efectos sobre el desarrollo con una exposición 3,4 veces mayor que la exposición que se alcanza en los seres humanos con la DHR. En conejos no se observaron resultados similares.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Sulfato de calcio (E516)
Celulosa microcristalina (E460)
Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Recubrimiento
Alcohol polivinílico (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blíster: No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Frasco: No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Mantener el frasco perfectamente cerrado, con el desecante para protegerlo de la humedad.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases de blíster de OPA/aluminio/PVC-aluminio de 60 comprimidos.
Envases de blíster unidosis de OPA/aluminio/PVC-aluminio de 60 x 1 comprimidos.

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) de color blanco con desecante y tapón de rosca de polipropileno opaco de color blanco, sellado por inducción en envases de 60 o 180 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15 DUBLIN
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.700

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

Noviembre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2025

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS