



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N°

6571

BUENOS AIRES,

14 AGO 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002944-15-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC., solicita autorización para importar la nueva forma farmacéutica GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL, con la concentración de RALTEGRAVIR 100 mg; para la especialidad medicinal denominada: ISENTRESS, inscripta en el REM con el Certificado N° 54.412.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4to, 14 y concordantes del Decreto N° 150/92.

LV



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 6571

Que la nueva forma farmacéutica de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de EEUU; como país de origen y es elaborada en EEUU, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado, para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I, serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 429 a 431 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones conferidas por el Decreto N° 1490/92 y del Decreto N° 1886/14.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

20



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

6571

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica: GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL con la concentración de RALTEGRAVIR 100 mg, para la especialidad medicinal denominada ISENTRESS.

ARTICULO 2.- Acéptase los datos característicos para la nueva forma farmacéutica GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.412 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.


ARTICULO 4º.- Inscríbase la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 5º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-002944-15-6

DISPOSICIÓN N°

6571


DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6571**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.412 la nueva forma farmacéutica solicitada por la firma MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC. para la especialidad medicinal denominada ISENTRESS, otorgada según Disposición N° 1282/08, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-022720-07-6.

Nombre Comercial: ISENTRESS.

Genérico/s: RALTEGRAVIR.

Forma Farmacéutica: GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL

Clasificación ATC: J05X08.

Vías de Administración: ORAL.

Indicaciones: Ésta indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por HIV-1 en pacientes de 4 semanas de edad y mayores. El uso de otros agentes activos con este producto está asociado con una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración/es: RALTEGRAVIR POTÁSICO 100 mg.

LV



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

Excipientes: Hidroxipropilcelulosa 9,442 mg, Opadry YS-1-19025-A Claro 7,081 mg, Surelease E-7-19040 10,62 mg, Sucralosa 2,330 mg, Manitol 193,2 mg, Magnasweet 135 2,330 mg, Sabor natural banana WONF Durarome 501392 TD0991 9,330 mg, Crospovidona 23,32 mg, Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica 93,30 mg, Estearato de magnesio 6,997 mg, Composición Opadry YS-1-19025-A Claro: Hipromelosa 2910/6cp y PEG 400, composición Surelease E-7-19040: suspensión acuosa de etilcelulosa al 25% que consiste en agua purificada, Etilcelulosa 20 cP, Hidróxido de amonio, Triglicéridos de cadena media y Ácido oleico. Composición Magnasweet 135: Extracto de rizomas de Orozuz, Sorbitol y Fructuosa.

Origen del Producto: sintético.

Envase/s Primario/s: Sobre trilaminado.

Presentación: Envases que contienen 60 sobres de dosis única, 2 vasos de mezcla y 2 jeringas (5ml) de dosificación oral.

Contenido por Unidad de Venta: Envases que contienen 60 sobres de dosis única, 2 vasos de mezcla y 2 jeringas (5ml) de dosificación oral.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de Conservación: Conservar entre 20 y 25° C. Excursiones permitidas entre 15 y 30° C. Conservar en su envase original. No abrir el sobre hasta el momento de su utilización.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

LV



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: EEUU.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador (dirección):
PATHEON PHARMACEUTICAL INC.; 2110 E. GALBRAITH ROAD,
CINCINNATI, OHIO 45237, EEUU.

Nombre o razón social del establecimiento acondicionador primario y secundario: MERCK SHARP & DOHME CORP 4633 MERCK ROAD WILSON NC 27893, EEUU.

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad: Ruta 8, Km 60, Calle 9 s/n – Pilar – Buenos Aires.

Proyecto de Rótulos de fojas 93 a 95, Prospectos a fojas 339 a 428, información para paciente 316 a 336; a desglosar las fojas 93, 339 a 368, 316 a 322, los que formarán parte de la presente disposición.


El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización N° 54.412.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones de la firma MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC., Titular del Certificado de Autorización N° 54.412, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes..... 14 AGO 2015

Expediente N° 1-0047-0000-002944-15-6

DISPOSICION N°: 6571

mb


DR. LEÓNARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.
6



6571
C Confidencial



**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
ISENTRESS®**

14 AGO 2015

Raltegravir 100 mg

Gránulos para suspensión oral

Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Sírvase leer esta información con detenimiento antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta. Alguna información puede haber cambiado.

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a Usted. No se lo dé a ninguna otra persona

¿Qué es ISENTRESS?

ISENTRESS se usa en combinación con otros productos medicinales antirretrovirales para tratar a adultos, adolescentes, niños e infantes de 4 semanas de edad y mayores, infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

No se sabe si ISENTRESS es seguro y efectivo en bebés con menos de 4 semanas de edad.

Cada sobre de uso único de gránulos para suspensión oral con sabor a banana contiene 100 mg de raltegravir como ingrediente activo.

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

Composición Opadry® YS-1-19025-A Claro: Hipromelosa 2910/6cP y PEG 400

Composición Surelease® E-7-19040: suspensión acuosa de etilcelulosa al 25% que consiste en agua purificada, Etilcelulosa 20 cP, Hidroxido de amonio, Triglicéridos de cadena media y Ácido oleico.

Composición Magnasweet® 135: Extracto de rizomas de Orozuz, Sorbitol y Fructosa

Cuando se utiliza con otros medicamentos anti-VIH, ISENTRESS puede:

- reducir la cantidad de VIH en su sangre (denominada "carga viral")

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



657 11
C Confidencial



- incrementar la cantidad de células CD4+ (células T) en su sangre, lo cual puede ayudar a combatir otras infecciones.
- reducir la cantidad de VIH-1 y aumenta el número de células CD4 + (T) en su sangre, lo que puede ayudar a mejorar su sistema inmunológico. Esto puede reducir su riesgo de muerte o de contraer infecciones que pueden suceder cuando su sistema inmunológico está debilitado (infecciones oportunistas).

¿Por qué mi médico me recetó ISENTRESS?

Su médico le recetó ISENTRESS para ayudarlo a controlar su infección por el VIH. ISENTRESS no cura la infección por el VIH.

¿Qué es el VIH?

El VIH es una enfermedad de la sangre que se propaga con el contacto sexual o de sangre con una persona infectada.

ISENTRESS no cura la infección por el VIH ni el SIDA. Es muy importante que permanezca bajo atención médica durante el tratamiento con ISENTRESS.

Evite realizar las siguientes acciones que pueden transmitir la infección por VIH a otros:

- **No comparta o reutilice agujas u otro dispositivo de inyección.**
- **No comparta artículos personales que puedan tener sangre u otros fluidos corporales en ellos tales como cepillos dentales o rasuradoras.**
- Siga teniendo sexo seguro. Utilice preservativos de látex o de poliuretano, u otros métodos de barrera para reducir la probabilidad de tener contacto sexual con cualquier fluido corporal como el semen, las secreciones vaginales, o la sangre.

Consulte a su médico si tiene alguna duda sobre el sexo seguro, o sobre cómo prevenir la transmisión del VIH a otras personas.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar ISENTRESS?

Informe a su médico si tiene alguna alergia o sufrió alergias alguna vez. Informe a su médico si toma antiácidos. Ciertos antiácidos (los que contienen aluminio y/o magnesio) no están recomendados con ISENTRESS.

ACS

MSD Argentina S.R.L. 2
José Nerone
Apoderado

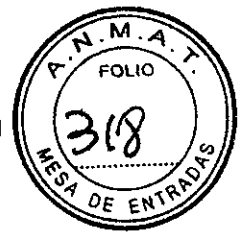
MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



6571



Confidencial



¿Quiénes no deben tomar ISENTRESS?

No tome ISENTRESS si es alérgico a cualquiera de sus ingredientes.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar ISENTRESS?

Antes de tomar ISENTRESS, dígame a su médico si Ud.:

- Tiene problemas hepáticos
- Tiene un historial de un trastorno muscular llamado rabdomiólisis o miopatía.
- Tiene niveles séricos elevados de creatinina quinasa.
- Tiene alguna otra condición médica.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si ISENTRESS puede dañar a su bebé aún no nacido.

Registro de Embarazos: Existe un registro de embarazos para mujeres que toman medicamentos antirretrovirales durante el mismo. El propósito de este registro es recolectar información sobre la salud de usted y de su bebé. Consulte a su médico sobre cómo puede formar parte de este registro.

- Está amamantando o planea hacerlo. **No amamante si está tomando ISENTRESS.**
 - No debe amamantar si posee VIH-1 debido al riesgo de transmisión del virus a su bebé.
 - Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye medicamentos bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Algunos medicamentos pueden interactuar con ISENTRESS. Tenga siempre una lista de los medicamentos que toma para mostrarle a su médico o farmacéutico.

- Pídale a su médico o farmacéutico una lista de los medicamentos que puedan interactuar con ISENTRESS.
- No comience a tomar una nueva medicación sin antes consultarlo con su médico. Su médico puede decirle si es seguro tomar ISENTRESS con otros medicamentos.

¿Cómo debo tomar ISENTRESS?

Tome ISENTRESS exactamente como se lo recetó el médico.

MSD Argentina S.R.L. ³
José Nerone
Apoderado

MSD ARGENTINA SRL
Fern. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

ACS



6571
C Confidencial



Tome ISENTRESS dos veces por día, por vía oral, con o sin alimentos.
ISENTRESS debe ser utilizado junto con otros medicamentos anti-VIH.

No cambie su dosis ni tampoco suspenda la administración de ISENTRESS sin consultar primero con su médico.

No cambie el comprimido de 400 mg por los comprimidos masticables o por los gránulos para suspensión oral sin antes consultarlo con su médico.

Los gránulos para suspensión oral deben ser administrados dentro de los 30 minutos de haber sido mezclados con agua.

Ver las **Instrucciones de Uso** para un correcto preparado y dosificación de la dosis de ISENTRESS gránulos para suspensión oral. Si tiene alguna consulta respecto a cómo administrar ISENTRESS gránulos para suspensión oral, consulte al médico de su hijo.

Cuando observe que sus provisiones de ISENTRESS sean bajas, obtenga más cantidad de su médico o de la farmacia. Lo anterior es muy importante porque la cantidad de virus en su sangre puede aumentar si se suspende la medicación aún por un período corto. El VIH puede desarrollar resistencia a ISENTRESS y tornarse más difícil de tratar.

No debe suspender la toma de ISENTRESS ni de los demás medicamentos contra el VIH que reciba sin consultar a su médico.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si toma más de la dosis recetada de ISENTRESS, consulte a su médico.

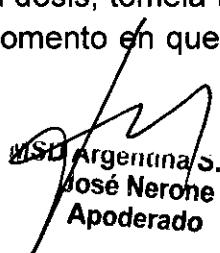
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - (011) 4962-6666/2247; 0800-444-8694

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

¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

Si deja de tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Si no se acuerda hasta que llega el momento en que debe tomar la siguiente dosis, saltee la dosis


MSD Argentina S.R.L. 4
José Nerone
Apoderado


MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO





6571
C Confidencial



omitida y vuelva a su programa de dosificación habitual. No duplique la dosis de ISENTRESS.

¿Cuáles son los efectos no deseados que puede tener ISENTRESS?

Tal como sucede con otros medicamentos, ISENTRESS puede causar serios efectos colaterales, incluyendo:

- **Reacciones cutáneas serias y reacciones alérgicas:** algunas personas desarrollan reacciones cutáneas severas o reacciones alérgicas que pueden ser graves y que pueden ser riesgosas para la vida o incluso ser fatales. Si usted presenta rash acompañado con alguno de los siguientes síntomas, deje de tomar ISENTRESS y llame a su médico de inmediato:
 - Fiebre
 - Malestar general
 - Dolor en los músculos o articulaciones
 - Ampollas o llagas en la boca
 - Ampollas o descamación de la piel
 - Enrojecimiento o hinchazón de los ojos
 - Hinchazón de la boca o la cara
 - Problemas para respirar.

A veces, las reacciones alérgicas pueden afectar los órganos, como el hígado. Dígame a su médico inmediatamente si usted padece alguno de los siguientes signos o síntomas de problemas hepáticos:

- Color amarillento de la piel o del blanco de los ojos
 - Orina oscura
 - Heces de color pálido (movimientos intestinales)
 - Náuseas o vómitos
 - Pérdida del apetito
 - Dolor o sensibilidad en el lado derecho del área estomacal.
 -
- **Cambios en su sistema inmune (Síndrome de reconstitución inmune):** Estos cambios pueden ocurrir cuando comienza a tomar medicamentos contra el VIH-1. Su sistema inmune puede fortalecerse y comenzar a luchar contra infecciones que tenía de manera oculta en su organismo por mucho tiempo. Dígame a su médico de inmediato si comienza a tener nuevos síntomas luego de iniciar su tratamiento contra el VIH-1.

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

5

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



6571
C Confidencial



Los efectos adversos más comunes que se observan con ISENTRESS son:

- Problemas para conciliar el sueño
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Náuseas
- Cansancio.

Los efectos adversos menos comunes que se observan con ISENTRESS son:

- Depresión
- Hepatitis
- Herpes genitales
- Herpes zoster incluyendo la culebrilla
- Falla renal
- Piedras en el riñón
- Indigestión o dolor en el área estomacal
- Vómitos
- Ideación o acción suicida
- debilidad

Dígale a su médico de inmediato si tiene dolor muscular inexplicable, sensibilidad, o debilidad mientras toma ISENTRESS. Estos pueden ser síntomas de un problema muscular grave poco común que puede llevar a problemas renales.

Dígale a su médico si presenta cualquier efecto secundario que le molesta o que no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ISENTRESS. Para obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

¿Cómo puedo obtener más información sobre ISENTRESS y el VIH?

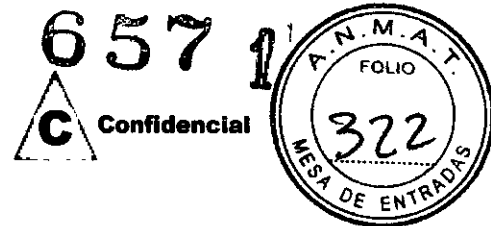
Puede obtener mayor información de su médico o farmacéutico, quien cuenta con información más detallada.

¿Por cuánto tiempo debo guardar el medicamento?

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

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



¿Cómo debo conservar ISENTRESS?

Conservar entre 20 y 25°C. Excursiones permitidas entre 15 y 30°C. Conservar en su envase original. No abrir el sobre hasta el momento de su utilización.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.412
Directora Técnica: Cristina B. Wiede - Farmacéutica

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

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

¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?

Este prospecto se revisó por última vez en

WPPI-MK0518-MF-102013

MSD Argentina S.R.L.
Jose Nerone
Apoderado

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



657 1
C Confidencial



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR ISENTRESS®

Raltegravir 100 mg

Gránulos para suspensión oral

Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada sobre de ISENTRESS contiene: **Raltegravir potásico (equivalente a 100 mg de raltegravir libre de fenol) 108,6 mg.** Excipientes: Hidroxipropilcelulosa 9,442 mg; Opadry® YS-1-19025-A Claro 7,081 mg; Surelease® E-7-19040 10,62 mg; Sucralosa 2,330 mg; Manitol 193,2 mg; Magnasweet® 135 2,330 mg; Sabor natural banana WONF Durarome® 501392 TD0991 9,330 mg; Crospovidona 23,32 mg; Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica 93,30 mg; Estearato de magnesio 6,997 mg.

Composición Opadry® YS-1-19025-A Claro: Hipromelosa 2910/6cP y PEG 400

Composición Surelease® E-7-19040: suspensión acuosa de etilcelulosa al 25% que consiste en agua purificada, Etilcelulosa 20 cP, Hidróxido de amonio, Triglicéridos de cadena media y Ácido oleico.

Composición Magnasweet® 135: Extracto de rizomas de Orozuz, Sorbitol y Fructosa

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

Según Código ATC se clasifica como J05AX08 – Otros antivirales para uso sistémico de acción directa.

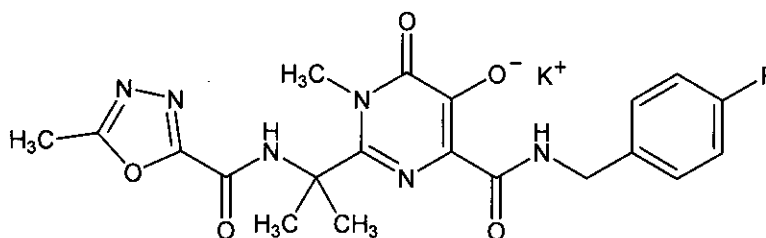
DESCRIPCIÓN

El nombre químico de raltegravir potásico es N-[(4-Fluorofenil)metil]-1,6-dihidro-5-hidroxi-1-metil-2-[1-metil-1-[[[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino]etil]-6-oxo-4-pirimidincarboxamida como sal monopotásica.

La fórmula empírica es $C_{20}H_{20}FKN_6O_5$ y un peso molecular de 482.51. La fórmula estructural es:


José Berone
ApoDERADO


MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción


Raltegravir es una droga antiviral contra el HIV-1.

Raltegravir inhibe la actividad catalítica de la integrasa del HIV-1, una enzima HIV-1 codificada que es requerida para la replicación viral. La inhibición de la integrasa previene la inserción covalente, o integración, de ADN lineal de HIV-1 no integrado en el genoma de la célula huésped previniendo la formación del provirus HIV-1. Es necesario el provirus para dirigir la producción de la progenie viral, por lo que al inhibir la integración se previene la propagación de la infección viral. Raltegravir no inhibe significativamente las fosforiltransferasas humanas, incluyendo ADN polimerasas α , β , y γ .

Microbiología:

Actividad antiviral en cultivos celulares: Raltegravir en concentraciones de 31 ± 20 nM resultó en 95% de inhibición (EC_{95}) de la difusión viral (relativo a un cultivo viral infectado no tratado) en cultivos celulares infectados de Linfocitos T humanos con líneas celulares adaptadas a la variante H9IIIB del HIV-1.

Además, Raltegravir en concentraciones de 6 a 50 nM resultó en 95% de inhibición de la difusión viral en cultivos de células mononucleares de sangre periférica humana activados con mitógenos, infectados con diversos HIV-1 clínicos primarios aislados, incluyendo aislados de 5 subtipos no-B, y aislados resistentes a los inhibidores de la transcriptasa reversa y a los inhibidores de proteasas. En el estudio de un ciclo infeccioso simple, Raltegravir inhibió la infección de 23 HIV-1 aislados representando 5 subtipos no B (A, C, D, F y G) y 5 formas recombinantes circulantes (AE, AG, BF, BG, y cpx) con valores de EC_{50} desde 5 a 12 nM. Raltegravir además inhibe la replicación del HIV-2 aislado, estudiado en células CEMx174 (Valor de EC_{95} = 6 nM). La actividad antirretroviral sinérgica fue observada cuando los cultivos celulares de linfocitos T humanos infectados con la variante H9IIIB del HIV-1 fueron incubados con Raltegravir en combinación con inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (delavirdina, efavirenz o nevirapina); inhibidores análogos de nucleósidos de la transcriptasa reversa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, tenofovir o zidovudina); inhibidores



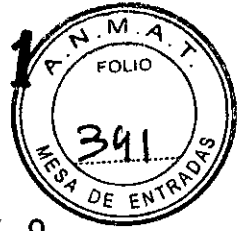
José Nerone
Apoderado



MSD ARGENTINA SRL
Fam. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



657
C Confidencial



de proteasas (amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, o saquinavir); o el inhibidor de entrada enfuvirtide.

Resistencia: Las mutaciones observadas en la secuencia codificante de la integrasa HIV-1 que contribuye a la resistencia de Raltegravir (tanto en los cultivos celulares como en pacientes tratados con raltegravir) generalmente incluyen la sustitución de un aminoácido en Y143 (cambia por C, H o R) o Q148 (cambia por H, K o R) o N155 (cambia por H) sumado a una o más sustituciones adicionales (por ejemplo: L74/M, E92Q, Q95K/R, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, H183P, Y226C/D/F/H, S230R y D232N).

Las sustituciones en E92Q y F121C se observan ocasionalmente en ausencia de sustituciones en Y143, Q148 o N155 en pacientes que fallan en el tratamiento con raltegravir.

Pacientes adultos con tratamiento Naïve: en la semana 240 del estudio STARTMRK, la sustituciones primarias de raltegravir asociada a la resistencia fueron observadas en 4 (2 con Y143H/R y 2 con Q148H/R) de los 12 pacientes con fracaso virológico con información genotípica evaluable en la línea de base emparejada en aislamientos provenientes de fracasos al tratamiento con raltegravir.

Pacientes adultos con tratamientos previos: en la semana 96 del estudio BENCHMRK, al menos una de las sustituciones de raltegravir asociadas a la resistencia, Y143C/H/R, Q148H/K/R y N155H, fue observada en 76 de los 112 pacientes con fracasos virológicos con información genotípica evaluable en la línea de base emparejada en aislamientos provenientes de fracasos al tratamiento con Raltegravir. La emergencia de sustituciones primarias relacionadas a la resistencia con Raltegravir fue observada en forma incremental en 70 pacientes en la semana 48 y en 78 pacientes en la semana 96, resultando en 15.2% y 17% de los receptores de Raltegravir, respectivamente. Algunos (n=58) de esos HIV-1 aislados que albergan una o más de las sustituciones primarias asociadas a la resistencia a Raltegravir fueron evaluados para la susceptibilidad de Raltegravir dando un descenso mediano de 26.3-veces (es decir, descendiendo 48.9 ± 44.8 veces, en un rango desde 0.8- a 159-veces) comparado con el tipo salvaje de referencia.

Resistencia cruzada:

Se ha observado resistencia cruzada entre los inhibidores de transferencia de cadena VIH-1 integrasa (INSTIs). Las sustituciones de aminoácidos en la VIH-1 integrasa que confieren resistencia a raltegravir generalmente también confieren resistencia a elvitegravir. Las sustituciones en Y143 aminoácidos confieren una

José Nerone
Apoderado

MSD ARGENTINA SRL
Fernando Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

mayor reducción en la susceptibilidad a raltegravir que a elvitegravir, y la sustitución E92Q confiere una mayor reducción en la susceptibilidad a elvitegravir que a raltegravir. Los virus que albergan una sustitución en el aminoácido Q148, junto con uno o más sustituciones de resistencia a raltegravir, también pueden presentar resistencia clínicamente significativa a dolutegravir.

Farmacodinamia: En un estudio en monoterapia, raltegravir (a dosis de 400 mg dos veces por día) demostró poseer una actividad antiviral rápida con una reducción promedio de la carga viral de 1,66 log₁₀ copias /ml al Día 10.

En los estudios randomizado, doble ciego, controlados por placebo, de rango de dosis, Protocolos 005, 018 y 019, las respuestas antivirales resultaron similares entre los sujetos independientemente de la dosis.

Efectos sobre el electrocardiograma: En un estudio randomizado, controlado por placebo, cruzado, a 31 sujetos sanos se les administró una única dosis oral supraterapéutica de raltegravir de 1600 mg y placebo. Las concentraciones plasmáticas máximas de raltegravir fueron casi 4 veces superiores que las concentraciones plasmáticas máximas luego de la administración de 400 mg. ISENTRESS no pareció prolongar el intervalo QTc durante las 12 horas posteriores a la administración de la dosis. Luego de los ajustes basales y del placebo, el máximo cambio promedio en QTc fue de - 0,4 mseg (IC 95% unilateral superior: 3,1 mseg).

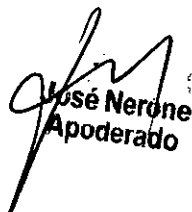
Farmacocinética

Adultos

Absorción: Raltegravir se absorbe a un T_{max} de aproximadamente 3 horas luego de la administración de la dosis en ayunas. El ABC y la C_{max} de raltegravir aumentan de manera proporcional a la dosis en el rango de dosis de 100 mg a 1600 mg. La C_{12hs} de raltegravir aumenta proporcionalmente a la dosis en el rango de dosis de 100 mg a 800 mg, y aumenta un poco menos que de manera proporcional en el rango de 100 mg a 1600 mg. Con dosificaciones de dos veces al día, la farmacocinética del estado estable se alcanza alrededor de los primeros 2 días. Hay muy poco a nada de acumulación en el ABC y la C_{max}. La tasa promedio de acumulación para la C_{12hs} varió de aproximadamente 1,2 a 1,6.

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de raltegravir.

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de raltegravir. Basándose en un estudio comparativo de formulación llevado a cabo en voluntarios sanos, los comprimidos masticables y la suspensión oral presentan una mayor biodisponibilidad en comparación al comprimido recubierto.



José Nerone
Apoderado



MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

En sujetos que recibieron una dosis de 400 mg de raltegravir solamente dos veces al día las exposiciones a la droga se caracterizaron por una media geométrica del ABC_{0-12hs} de 14,3 $\mu M \cdot h$ y una C_{12hs} de 142 nM.

Se observó una variabilidad considerable en la farmacocinética de raltegravir. Para las C_{12hs} observadas en los Protocolos 018 y 019, el coeficiente de variación (CV) para la variabilidad entre sujetos fue de 212%, y el CV para la variabilidad en el mismo sujeto fue de 122%.

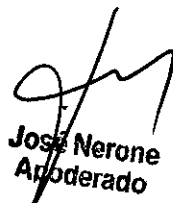
Efecto de los alimentos sobre la absorción oral: ISENTRESS se puede administrar con o sin alimentos. Raltegravir fue administrado independientemente de los alimentos en los estudios claves de seguridad y eficacia en pacientes infectados por HIV-1. El efecto del consumo de alimentos con bajo, moderado y alto contenido graso en la farmacocinética de la fase estable de raltegravir fue evaluado en voluntarios sanos a los que se les administró raltegravir comprimidos recubiertos 400 mg. La administración de múltiples dosis de raltegravir luego de una comida con contenido graso moderado (600 Kcal, 21 g de grasa) no afectó la curva ABC del raltegravir en un grado clínicamente significativo, con un incremento del 13% respecto al ayuno. La C_{12hs} del raltegravir fue 66% mayor y la C_{max} fue 5% mayor luego de la administración de alimentos con contenido graso moderado en comparación con el ayuno. La administración de raltegravir luego de una comida de alto contenido graso (825 Kcal, 52 g de grasas) aumentó la curva ABC y la C_{max} en aproximadamente 2 veces e incrementó la C_{12hs} en 4.1 veces. La administración de raltegravir luego de una alimentación de bajo contenido graso (300 Kcal, 2.5 g de grasa) disminuyó la curva ABC y la C_{max} en un 46% y 52% respectivamente; la C_{12hs} esencialmente no cambió. Los alimentos aparentemente incrementan la variabilidad farmacocinética respecto al ayuno.

La administración de los comprimidos masticables con una comida alta en grasas produjo una reducción del 6% del AUC y del 62% en el C_{max} mientras que se observó un aumento del 188% en el C_{12h} en comparación a su administración en ayunas.

La administración de los comprimidos masticables con una comida alta en grasas no afecta la farmacocinética en un grado clínicamente significativo por lo que pueden ser tomados independientemente de las comidas.

No se ha estudiado el efecto de la comida para la suspensión oral.

Distribución: En el rango de concentración de 2 a 10 μM , la unión aproximada de raltegravir a las proteínas plasmática humanas es de aproximadamente 83%.



Jose Nerone
Arboderado
MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

En un estudio con sujetos infectados con HIV-1 que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día, raltegravir fue fácilmente detectable en el líquido cefalorraquídeo. En el estudio (n=18), la concentración media del fluido cerebroespinal fue 5.8% (rango 1 a 53.5%) de la concentración plasmática correspondiente. Esta proporción media es aproximadamente 3 veces más baja que la fracción libre de raltegravir en plasma. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Metabolismo y excreción: La vida media terminal aparente de raltegravir es de alrededor de 9 horas, con una vida media de fase α más corta (~ 1 hora), que es la responsable de la mayor parte del ABC. Luego de la administración de una dosis oral de raltegravir radiomarcada, alrededor del 51 y 32% de la dosis se excretó en materia fecal y orina, respectivamente. En materia fecal, sólo se encontró raltegravir, la mayor parte del cual es probable que provenga de la hidrólisis del glucurónido de raltegravir secretado en la bilis tal como se observó en especies utilizadas en estudios preclínicos. Se detectaron dos componentes, raltegravir y glucurónido de raltegravir en la orina que justificaron casi 9 y 23% de la dosis, respectivamente. La entidad circulante en mayor proporción fue raltegravir, y representó casi 70% de la radiactividad total; la radiactividad restante en plasma se debió al glucurónido de raltegravir. Los estudios que utilizaron inhibidores químicos selectivos de isoformas y la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT), ADNc expresada, indican que UGT1A1 es la principal enzima responsable de la formación del glucurónido de raltegravir. Por consiguiente, los datos indican que el principal mecanismo de depuración del raltegravir en humanos es la glucuronidación mediada por UGT1A1.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos: La dosis recomendada para niños y adolescentes entre 4 semanas y 18 años de edad infectados por HIV resultó en un perfil farmacocinético de Raltegravir similar al observado en adultos que recibieron 400 mg dos veces al día. La Tabla 1 muestra los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario para los comprimidos recubiertos de 400 mg de ISENTRESS (6 a 18 años de edad), los comprimidos masticables (2 a menos de 12 años de edad) y los gránulos para suspensión oral.



José Nerone
Apoderado



MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

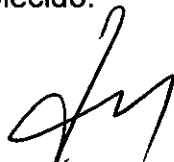
Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de Raltegravir luego de la administración de la dosis recomendada.

Edad (rango de edad en años)	Formulación	Dosis	N†	Media geométrica (%CV) AUC _{0-12hs} (µM•hs)	Media geométrica (%CV) C _{12hs} (nM)
12 a 18	Comprimidos recubiertos	400 mg dos veces al día, de acuerdo al peso‡	11	15.7 (98%)	333 (78%)
6 a menores de 12	Comprimidos recubiertos	400 mg dos veces al día, para pacientes de ≥ 25 kg	11	15.8 (120%)	246 (221%)
6 a menores de 12 años	Comprimidos masticables	Dosis basada en el peso del paciente	10	22.6 (34%)	130 (88%)
2 a menores de 6 años	Comprimidos masticables	Dosis basada en el peso del paciente	12	18.0 (59%)	71 (55%)
6 meses a menores de 2 años	Gránulos para suspensión oral	Dosis basada en el peso del paciente	8	19.8 (34%)	108 (52%)
4 semanas a menores de 6 meses	Gránulos para suspensión oral	Dosis basada en el peso del paciente	11	22.3 (40%)	117 (68%)

† Número de pacientes con resultados farmacocinéticos intensivos al final de la dosis recomendada

‡ Pacientes en este grupo de edad recibieron aproximadamente 8 mg/kg/dosis al momento de la farmacocinética intensiva alcanzaron los objetivos de farmacocinética y seguridad. Basados en la revisión de los perfiles individuales y que recibieron dosis medias de 390 mg, 400 mg dos veces al día fue seleccionada como la dosis recomendada para ese grupo de edad.

La farmacocinética de raltegravir en pacientes en niños menores de 4 semanas de edad no se ha establecido.



José Nerone
Apoderado



MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

Se evaluaron dos formulaciones pediátricas en voluntarios adultos sanos, donde el comprimido masticable y la suspensión oral se compararon con los comprimidos recubiertos. Tanto el comprimido masticable como la suspensión oral mostraron una mayor biodisponibilidad oral, mayor AUC, que el comprimido recubierto.


En el mismo estudio, la suspensión oral resultó tener una mayor biodisponibilidad oral en comparación con el comprimido masticable.

Estas observaciones se obtuvieron con dosis pediátricas de 6 mg/kg/dosis para los comprimidos masticables y suspensión oral.

Como se muestra en la tabla, las dosis recomendadas para infantes, niños y adolescentes (4 semanas a 18 años de edad) infectados por el VIH dieron como resultado un perfil farmacocinético de raltegravir similar al observado en adultos que reciben 400 mg dos veces al día.

En general, la dosificación en pacientes pediátricos logra exposiciones (C_{min}) por encima de 45 nM en la mayoría de los sujetos, pero se observaron algunas diferencias entre las formulaciones. Los pacientes pediátricos a los que se les administraron los comprimidos masticables presentaron concentraciones mínimas inferiores (113 nM) en comparación con los pacientes pediátricos que recibieron los comprimidos recubiertos (233 nM). En ambos casos, los pacientes pediátricos pesaban más de 25 kg.

Como resultado, el comprimido recubierto de 400 mg es la dosis recomendada en pacientes que pesan al menos 25 kg. Sin embargo, el comprimido masticable ofrece un régimen alternativo en pacientes con un peso mínimo de 25 kg que no son capaces de tragar el comprimido recubierto. Además, los pacientes pediátricos con un peso de 11 a 25 kg a los que se les administró los comprimidos masticables presentaron las concentraciones mínimas más bajas (82 nM) en comparación con todos los otros subgrupos pediátricos.


José Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

Parámetros farmacocinéticos (estado estacionario) en pacientes pediátricos que siguieron las dosis recomendadas de administración

Peso corporal	Formulación	Dosis	N°	Media geométrica (%CV) [†] AUC _{0-12hr} (µM•hr)	Media geométrica (%CV) [†] C _{12hr} (nM)
≥25 kg	Comprimido recubierto	400 mg dos veces al día	18	14.1 (121%)	233 (157%)
≥25 kg	Comprimido masticable	Dosificación basada en el peso	9	22.1 (36%)	113 (80%)
11 a menos de 25 kg	Comprimido masticable	Dosificación basada en el peso	13	18.6 (68%)	82 (123%)
3 a menos de 20 kg	Suspensión oral	Dosificación basada en el peso	19	24.5 (43%)	113 (69%)

N°: Número de pacientes con resultados de farmacocinética intensiva a las dosis recomendadas finales.
† Coeficiente geométrico de variación.

La farmacocinética de raltegravir en infants menores a las 4 semanas de edad no ha sido establecida.


Edad: El efecto de la edad (18 años y mayores) sobre la farmacocinética del Raltegravir fue evaluado en el análisis combinado. No se requiere ajuste de la dosis.

Raza: El efecto de la raza sobre la farmacocinética de Raltegravir en adultos fue evaluado en el análisis combinado. No se requiere ajuste de la dosis.

Sexo: Se realizó un estudio de la farmacocinética de Raltegravir en hombres y mujeres adultos sanos. Adicionalmente, el efecto del sexo fue evaluado en un análisis combinado de los datos farmacocinéticas de 103 sujetos sanos y 28 sujetos infectados con HIV-1 recibiendo Raltegravir en monoterapia con administración rápida. No se requiere de ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática: Raltegravir es eliminado primariamente por glucuronización en el hígado. Un estudio de la farmacocinética del Raltegravir fue llevado a cabo en




José Nerone
Aboderado


MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



6571
A
C Confidencial



sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada. Adicionalmente, la insuficiencia hepática fue evaluada en el análisis farmacocinético de composición. No hubo diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas entre sujetos con insuficiencia hepática moderada y sujetos sanos. No es necesario ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No ha sido estudiado el efecto de la insuficiencia hepática severa sobre la farmacocinética de Raltegravir.


Insuficiencia renal: El clearance renal de la droga sin cambios es una vía menor de eliminación. Un estudio de la farmacocinética del Raltegravir fue llevado a cabo en sujetos adultos con insuficiencia renal severa.

Adicionalmente, la insuficiencia renal fue evaluada en el análisis combinado farmacocinético. No hubo diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas entre sujetos con insuficiencia renal severa y sujetos sanos. No es necesario al ajuste de la dosis. Debido a que se desconoce en qué grado ISENTRESS es dializable, se debe evitar la dosificación antes de una sesión de diálisis.

Polimorfismo UGT1A1: No existe evidencia de que el polimorfismo común UGT1A1 altere la farmacocinética de Raltegravir en un grado clínicamente significativo. En una comparación de 30 sujetos adultos con genotipo *28/*28 (asociado con actividad reducida de UGT1A1) con 27 sujetos adultos con genotipo tipo-salvaje (wild-type), el promedio de la media geométrica (90% CI) del área bajo la curva (AUC) fue 1.41 (0.96, 2.09).

Interacciones con drogas: En los estudios de interacciones medicamentosas, atazanavir, efavirenz, ritonavir, tenofovir y tripanavir/ritonavir no han tenido un efecto clínico significativo sobre la farmacocinética en raltegravir. Rifampicina, la cual es un inductor fuerte de las enzimas que metabolizan el medicamento, causó un descenso en los niveles valle de raltegravir.

Los antiácidos de aluminio y magnesio redujeron significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. La coadministración de ISENTRESS con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio no es recomendada.


José Nerone
#poderado



MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

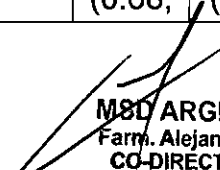


Tabla 2 Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de Raltegravir en adultos.

Droga coadministrada	Droga coadministrada Dosis/Esquema posológico	Raltegravir Dosis/Esquema posológico	Promedio (90% CI) de parámetros farmacocinéticos de Raltegravir con/sin co-administración de drogas			
			n	C _{máx}	AUC	C _{min}
Antiácidos con Hidróxido de aluminio y magnesio	20ml única dosis administrada con raltegravir	400 mg dos veces al día	25	0.56 (0.42, 0.73)	0.51 (0.40, 0.65)	0.37 (0.29, 0.48)
	20ml única dosis administrada 2 horas antes que raltegravir		23	0.49 (0.33, 0.71)	0.49 (0.35, 0.67)	0.44 (0.34, 0.55)
	20ml única dosis administrada 2 horas después que raltegravir		23	0.78 (0.53, 1.13)	0.70 (0.50, 0.96)	0.43 (0.34, 0.55)
Antiácido de carbonato de calcio	3000 mg única dosis	400 mg dos veces al día	24	0.48 (0.36, 0.63)	0.45 (0.35, 0.57)	0.68 (0.53, 0.87)
Atazanavir	400 mg diarios	100 mg única dosis	10	1.53 (1.11, 2.12)	1.72 (1.47, 2.02)	1.95 (1.30, 2.92)
Atazanavir/Ritonavir	300 mg/100 mg diarios	400 mg dos veces al día	10	1.24 (0.87, 1.77)	1.41 (1.12, 1.78)	1.77 (1.39, 2.25)
Boceprevir	800 mg tres veces al día	400 mg única dosis	22	1.11 (0.91, 1.36)	1.04 (0.88, 1.22)	0.75 (0.45, 1.23)
Darunavir/ritonavir	600 mg/100 mg diarios	400 mg dos veces al día	6	0.67 (0.33, 1.37)	0.71 (0.38, 1.33)	1.38 (0.16, 12.12)
Efavirenz	600 mg diarios	400 mg única dosis	9	0.64 (0.41, 0.98)	0.64 (0.52, 0.80)	0.79 (0.49, 1.28)
Etravirine	200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	19	0.89 (0.68, 1.13)	0.90 (0.68, 1.13)	0.66 (0.34, 1.00)

A


José Nerone
Apoderado


MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

				1.15)	1.18)	1.26)
Omeprazol	20 mg diarios	400 mg única dosis	14 (10 para AUC)	4.15 (2.82, 6.10)	3.12 (2.13, 4.56)	1.46 (1.10, 1.93)
Rifampicina	600 mg diarios	400 mg única dosis	9	0.62 (0.37, 1.04)	0.60 (0.39, 0.91)	0.39 (0.30, 0.51)
Rifampicina	600 mg diarios	400 mg dos veces al día cuando es administrado solo; 800 mg dos veces al día cuando es administrado con Rifampicina	14	1.62 (1.12, 2.33)	1.27 (0.94, 1.71)	0.47 (0.36, 0.61)
Ritonavir	100 mg dos veces al día	400 mg única dosis	10	0.76 (0.55, 1.04)	0.84 (0.70, 1.01)	0.99 (0.70, 1.40)
Tenofovir	300 mg diarios	400 mg dos veces al día	9	1.64 (1.16, 2.32)	1.49 (1.15, 1.94)	1.03 (0.73, 1.45)
Tipranavir/Ritonavir	500 mg / 200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	15 (14 para C _{min})	0.82 (0.46, 1.46)	0.76 (0.49, 1.19)	0.45 (0.31, 0.66)

INDICACIONES

ISENTRESS está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por HIV-1 en pacientes de 4 semanas de edad y mayores.


El uso de otros agentes activos con ISENTRESS está asociado con una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Recomendaciones generales de dosificación:

- ISENTRESS gránulos para suspensión oral puede ser administrado con o sin comida.




José Nerone
Apoderado


MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

- La dosis máxima para los gránulos para suspensión oral es de 100 mg dos veces al día.
- Cada sobre de uso único de gránulos para suspensión oral contiene 100 mg de raltegravir que al ser disueltos en 5 ml de agua provee una concentración final de 20 mg/ml
- Debido a que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituir los gránulos para suspensión oral por los comprimidos recubiertos de 400 mg.

Pacientes adultos

La posología de ISENTRESS es de 400 mg para el tratamiento de pacientes con infección por el HIV-1 administrados por vía oral, dos veces por día.

Pacientes pediátricos

La posología para el tratamiento de niños y adolescentes infectados con HIV-1, es la siguiente:

- **Niños que pesan al menos 25 kg:** 400 mg por vía oral, dos veces al día.
- **Niños de al menos 4 semanas de edad y que pesan al menos 3 kg y no más de 25 kg:** la dosis está basada en el peso tal como indica la tabla 2.
- Para los pacientes que pesan entre 11 y 20 kg, los gránulos para suspensión oral pueden ser utilizados tal como se indica en la tabla 2. Los pacientes pueden recibir la suspensión oral siempre que su peso se mantenga por debajo de los 20 kg.

Tabla 2. Dosis recomendada de Isentress gránulos para suspensión oral para paciente pediátricos que pesen menos de 20 kg.

Peso corporal (kg)	Volumen (dosis) de suspensión a administrar
3 a menos de 4	1 ml (20 mg) dos veces al día
4 a menos de 6	1,5 ml (30 mg) dos veces al día
6 a menos de 8	2 ml(40 mg) dos veces al día
8 a menos de 11	3 ml (60 mg) dos veces al día
11 a menos de 14	4 ml (80 mg) dos veces al día
14 a menos de 20	5 ml(100 mg) dos veces al día



José Nerone
Apoderado



MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



6571
Confidencial



Método de administración

- Cada sobre de uso único contiene 100 mg de raltegravir que al suspenderse en 5 ml de agua provee una concentración final de 20 mg/ml
- Vaciar el contenido del sobre en 5 ml de agua y mezclar
- Una vez mezclado, medir el volumen recomendado (dosis) de suspensión con una jeringa y administrar la dosis oralmente.
- El volumen (dosis) de suspensión debe ser administrado dentro de los 30 minutos de mezclado.
- Descartar la suspensión remanente
- Para más detalles acerca de la preparación y administración de la suspensión, ver **Instrucciones de Uso**.

CONTRAINDICACIONES

ISENTRESS está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de sus componentes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones severas en piel e Hipersensibilidad: Se han reportado reacciones severas en piel, con compromiso potencial de la vida y fatales. Estas incluyen casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. También han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad caracterizadas como rash, síntomas constitucionales (constitutional findings), y a veces, falla orgánica, incluyendo falla hepática. Se debe discontinuar ISENTRESS y otros agentes sospechosos inmediatamente si se producen signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad o reacciones severas en piel (incluidas pero no limitadas, rash severos o rash acompañados por fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Debe iniciarse una terapia apropiada y un monitoreo del estado clínico, incluidas las aminotransferasas hepáticas. Una demora en la interrupción del tratamiento de ISENTRESS o de otros agentes sospechosos después de la aparición del rash severo puede generar una reacción que ponga en peligro la vida.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica: se ha reportado síndrome de reconstitución inmunológica en pacientes que reciben una terapia antirretroviral combinada, incluyendo ISENTRESS. Durante la fase inicial del tratamiento, los pacientes que responden al tratamiento antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (tales

José Verone
Alocerado

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



6571
C Confidencial



como el complejo *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, tuberculosis por *Mycobacterium*) que pueden requerir una mayor evaluación y tratamiento.

Se han reportado desórdenes autoinmunes (como la Enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barré) durante el establecimiento de la reconstitución inmunológica; sin embargo, el tiempo reportado como inicio es variable y estos eventos pueden ocurrir algunos meses después del comienzo del tratamiento.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo – Categoría C: ISENTRESS debe ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el potencial riesgo para el feto. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Además, no se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en pacientes embarazadas.

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad en el desarrollo en conejos (a dosis de hasta 1000 mg/kg/día) y en ratas (a dosis de hasta 600 mg/kg/día). Un estudio de toxicidad reproductiva fue realizado en ratas con evaluación pre, peri y post natal. Las dosis más altas en estos estudios produjeron exposiciones sistémicas en dichas especies de aproximadamente 3 a 4 veces por encima de la exposición a la dosis humana recomendada. En conejos no se observó ningún cambio visceral, esquelético ni externo relacionado con el tratamiento. En ratas, a la dosis de 600 mg/kg/día (exposiciones 3 veces por encima de la exposición a la dosis recomendada en humanos), se observaron incrementos relacionados con el tratamiento respecto a los controles en la incidencia de costillas supernumerarias. Tanto en conejos como en ratas, no se observó ningún efecto relacionado con el tratamiento sobre la sobrevivencia embrionario-fetal ni sobre los pesos fetales.

En ratas, a una dosis materna de 600 mg/kg/día, las concentraciones promedio del medicamento en el plasma fetal fueron aproximadamente 1,5 a 2,5 veces mayores a la encontrada en el plasma materno a la hora y a las 24 horas posteriores a la dosis, respectivamente. En conejos, a una dosis materna de 1000 mg/kg/día, las concentraciones promedio del medicamento en el plasma fetal fueron aproximadamente 2% de la concentración promedio materna tanto a la hora como a las 24 horas posteriores a la dosis. Se demostró transferencia placentaria del medicamento en ambas especies.

Registro de Embarazos con Antirretrovirales: Para monitorear los resultados maternos y fetales de pacientes embarazadas expuestas a ISENTRESS, se ha establecido un Registro de Embarazos con Antirretrovirales. Se alienta a los

José Nerone
Apoderado

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

médicos a registrar a las pacientes comunicándose con MSD Argentina al número 4796-8200.


Lactancia: Se desconoce si raltegravir es secretado en la leche materna humana. Sin embargo, raltegravir es secretado en la leche de ratas lactantes. En ratas, a una dosis materna de 600 mg/kg/día, las concentraciones promedio del medicamento en la leche fueron aproximadamente 3 veces mayores que en el plasma materno. Mientras se recibe ISENTRESS no se recomienda la lactancia. Además, se recomienda que las madres infectadas por el HIV no amamenten a sus bebés para evitar arriesgar la transmisión posnatal del HIV.

Uso Pediátrico: La seguridad, tolerabilidad, perfil farmacocinético y eficacia de ISENTRESS fueron evaluados en pacientes de 4 semanas a 18 años de edad infectados con HIV-1 en un estudio clínico, IMPAACT P1066, abierto y multicéntrico. El perfil de seguridad fue comparable con el observado en adultos. Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN para recomendaciones en la dosificación en niños de 4 semanas de edad y mayores. La seguridad y efectividad de ISENTRESS en niños menores a 4 semanas de edad no ha sido establecida.

Uso en Pacientes de Edad Avanzada: Los estudios clínicos de ISENTRESS no incluyeron cantidades suficientes de pacientes de 65 años de edad y mayores como para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cuidadosa, y reflejar la mayor frecuencia de disminución de las funciones hepática, renal, o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos medicamentosos.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: No fueron observadas diferencias farmacocinéticas importantes entre sujetos con insuficiencia hepática moderada y sujetos sanos. No es necesario ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. El efecto de la insuficiencia hepática severa sobre la farmacocinética de Raltegravir no ha sido estudiado.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: No fueron observadas diferencias farmacocinéticas importantes entre sujetos con insuficiencia renal severa y sujetos sanos. No es necesario ajuste de la dosis.



José Nerone
Apoderado



MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogenesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad: Los estudios de carcinogenicidad de Raltegravir en ratones no demostraron 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 aproximadamente 1.8 (hembras) o 1.2 (machos) veces mayor que el AUC (54 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$) en la dosis de 400 mg dos veces al día. En ratas, se identificaron tumores (células escamosas de carcinoma) de nariz /nasofaringe relacionados con el tratamiento en ratas hembra que recibieron dosis de 600 mg/kg/día de raltegravir durante 104 semanas.

Estas neoplasias son consideradas como el resultado de la deposición local y /o aspiración de drogas en la mucosa de la nariz/nasofaringe durante la dosificación y son una consecuencia esperada de inflamación e irritación crónica. No se observaron tumores de nariz /nasofaringe en ratas a dosis de 150 mg/kg/día (machos) y 50 mg/kg/día (hembras) siendo la exposición sistémica 1.7 (machos) o 1.4 (hembras) veces mayor que el AUC (54 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$) en la dosis de 400 mg dos veces al día.

Todos los estudios de genotoxicidad para evaluar la mutagenicidad y clastogenicidad fueron negativos.

No se ha visto ningún efecto en la fertilidad de ratas machos o hembras con dosis de hasta 600 mg/kg/día que resultaron en una exposición 3-veces por encima de la exposición de la dosis recomendada en humanos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de Raltegravir sobre la farmacocinética de otros agentes: Raltegravir no inhibe ($\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{M}$) a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni a CYP3A *in vitro*. Por otra parte, *in vitro*, raltegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Un estudio de interacción medicamentosa de midalozam confirmó la baja propensión de raltegravir para alterar la farmacocinética de agentes metabolizados por la CYP3A4 *in vivo*, demostrando la falta de efecto de raltegravir sobre la farmacocinética de midazolam, un sustrato sensible a la CYP3A4. De manera similar, raltegravir no es un inhibidor ($\text{IC}_{50} > 50 \mu\text{M}$) de la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) sometida a prueba (UGT1A1, UGT2B7), y raltegravir tampoco inhibe el transporte mediado por glucoproteínas P. Sobre la base de estos datos, no se espera que ISENTRESS afecte la farmacocinética de drogas que constituyen un sustrato de dichas enzimas o glucoproteínas P (por ejemplo, inhibidores de la proteasa, NNRTIs, metadona, analgésicos opiáceos, estatinas, antimicóticos azoles, inhibidores de la bomba de



José Nerón
A. Poderado



MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

protones, o agentes que actúan contra la disfunción eréctil).

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de raltegravir: Raltegravir no es sustrato de las enzimas (CYP) del citocromo P450. Sobre la base de los estudios *in vivo* e *in vitro*, raltegravir se elimina principalmente por el metabolismo de la vía de la glucuronidación mediada por la UGT1A1.

La administración de ISENTRESS con drogas que inhiben la UGT1A1 pueden aumentar los niveles plasmáticos de raltegravir. Rifampicina, un inductor potente de la UGT1A1, reduce las concentraciones plasmáticas de ISENTRESS.


Se desconoce el impacto de otros inductores de enzimas metabolizadoras de drogas, tales como fenitoína y fenobarbital, sobre la UGT1A1.

En la tabla 4 se muestran las interacciones medicamentosas entre drogas seleccionadas.

Tabla 4: Interacciones medicamentosas entre drogas seleccionadas en pacientes Adultos.		
Clase de droga concomitante: Nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de raltegravir	Comentario clínico
Antiácidos que contienen cationes metálicos divalentes		
Antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio	Antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio	Antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio
Otros agentes		
Rifampicina	↓	La rifampicina, un potente inductor de la UGT1A1, reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir. La posología recomendada de ISENTRESS es 800 mg dos veces al día durante la co administración con rifampicina.

Drogas que no interaccionan de manera clínicamente significativa con

As


José Nerone
 Apoderado


MSD ARGENTINA SRL
 Farm. Alejandro H. Balonas
 CO-DIRECTOR TÉCNICO



657
Confidencial



ISENTRESS:

En los estudios de interacciones medicamentosas, raltegravir no produjo ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de las siguientes drogas: anticonceptivos hormonales, metadona, lamivudina, tenofovir, etravirina, darunavir/ritonavir o boceprevir.

Además, las siguientes drogas no mostraron ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de raltegravir: atazanavir, atazanavir/ritonavir, boceprevir, antiácidos de carbonato de calcio, darunavir/ritonavir, efavirenz, etravirina, omeprazol, tipranavir/ritonavir.

No se requiere ajuste de dosis cuando ISENTRESS se administra en combinación con estos fármacos.

REACCIONES ADVERSAS

Debido a que los ensayos clínicos se efectúan en condiciones que varían de manera significativa, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no se pueden comparar de forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Experiencia en estudios clínicos: Estudios tratamiento Naïve.

La siguiente evaluación de seguridad de ISENTRESS en sujetos Naïve en tratamiento está basada en un estudio controlado activo doble ciego randomizado en sujetos naïve de tratamiento, STARTMRK (protocolo 021) con ISENTRESS 400 mg dos veces al día en combinación con una dosis fija de 200 mg de emtricitabina (+) tenofovir 245mg, (N=281) versus efavirenz (EFV) 600 mg a la hora de acostarse en combinación con emtricitabina (+) tenofovir (N=282). Durante el tratamiento doble ciego, el seguimiento total para sujetos que recibían ISENTRESS 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir fue 1104 paciente-años y 1036 paciente-años para sujetos que recibían efavirenz 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) tenofovir.

En el Protocolo 021, la tasa de discontinuación de la terapia debido a reacciones adversas fue del 5% en sujetos que recibieron ISENTRESS + emtricitabina (+) tenofovir y del 10.0% en sujetos que recibían efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir.

Las siguientes reacciones adversas observadas en los estudios clínicos fueron consideradas por los investigadores como causalmente relacionadas con ISENTRESS + emtricitabina (+) tenofovir o efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir. Estas reacciones adversas de intensidad moderada a severa ocurrieron en $\geq 2\%$

José Nerone
Abogado

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



657
C Confidencial



de los sujetos tratamiento:naïve tratados con ISENTRESS.

Reacciones adversas* de intensidad moderada a severa que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los sujetos adultos tratamiento:naïve que recibieron ISENTRESS (análisis 240 semanas)

Clase de sistema de órganos, Término preferido.	Estudio randomizado Protocolo 021	
	ISENTRESS 400 mg Dos veces al día + Emtricitabine (+) Tenofovir (n = 281)	Efavirenz 600 mg al momento de acostarse +
Trastornos gastrointestinales		
Nausea	3%	4%
Trastornos generales y de administración		
Fatiga	2%	3%
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	4%	5%
Mareos	2%	6%
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	4%	4%

* Incluye experiencias adversas consideradas por los investigadores como al menos posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con la droga.

Alteraciones en los resultados de laboratorio

Los porcentajes de sujetos adultos tratados con ISENTRESS 400 mg dos veces al


As

Jose Nerone
Apoderado

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

día o efavirenz en el Protocolo 021 con anomalías de laboratorio seleccionadas grado 2 a 4 que representan una desmejora desde el punto basal son presentados en la siguiente tabla:

Anomalías de laboratorio seleccionadas grado 2 a 4 reportadas en sujetos naïve en tratamiento (análisis de 240 semanas)			
Parámetro de laboratorio Término preferido (unidad)	Límite	Estudio randomizado Protocolo 21	
		ISENTRESS 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) Tenofovir (N=281)	Efavirenz 600 mg al acostarse + Emtricitabina (+) Tenofovir (N=282)
Química sérica			
Prueba de glucosa sérica en ayunas (no al azar (mg/dL)			
Grado 2	126 - 250	7%	6%
Grado 3	251 - 500	2%	1%
Grado 4	> 500	0%	0%
Bilirrubina sérica total			
Grado 2	1.6 - 2.5 x ULN	5%	<1%
Grado 3	2.6 - 5.0 x ULN	1%	0%
Grado 4	> 5.0 x ULN	<1%	0%



Jose Nerone
Aboderado



MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

Aspartato amino transferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	8%	10%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	5%	3%
Grado 4	> 10.0 x ULN	1%	<1%
Alanina amino transferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	11%	12%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	2%	2%
Grado 4	> 10.0 x ULN	2%	1%
Fosfatasa alcalina sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	1%	3%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	0%	1%
Grado 4	> 10.0 x ULN	<1%	<1%
Hematología			
Recuento absoluto de neutrófilos (10 ³ /μl)			
Grado 2	0.75 - 0.999	3%	5%
Grado 3	0.50-0.749	3%	1%
Grado 4	<0.50	1%	1%
Hemoglobina (mg/dl)			
Grado 2	7.5 - 8.4	1%	1%
Grado 3	6.5 - 7.4	1%	1%
Grado 4	< 6.5	< 1%	0%
Recuento de plaquetas (10 ³ /μl)			
Grado 2	50 - 99.999	1%	0%
Grado 3	25 - 49.999	<1%	<1%
Grado 4	< 25	0%	0%

ULN= Límite superior del rango normal

Lípidos, cambios de la línea de base

Los cambios en lípidos de la línea basal en ayuno son presentados en la siguiente tabla:

Valores de lípidos, cambios medios desde la línea basal, Protocolo 021		
Parámetro de laboratorio Término preferido	ISENTRESS 400 mg dos veces al día + Emtricitabina (+) Tenofovir N= 207	Efavirenz 600 mg al acostarse + Emtricitabina (+) Tenofovir N= 187

As

Jose Kerone
Apooderado

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

			Cambio de la línea basal a la semana 240			Cambio de la línea basal a la semana 240
	Media basal (mg/dL)	Media semana 240 (mg/dL)	Cambio medio (mg/dL)	Media basal (mg/dL)	Media semana 240 (mg/dL)	Cambio medio (mg/dL)
Colesterol-LDL*	96	106	10	93	118	25
Colesterol-HDL*	38	44	6	38	51	13
Colesterol total*	159	175	16	157	201	44
Triglicéridos*	128	130	2	141	178	37

* Ensayo de laboratorio en ayuna (no aleatorio) en la semana 240

Notas:

N = Número total de sujetos por grupo de tratamiento con al menos un resultado disponible de las pruebas de lípidos. El análisis se basa en todos los datos disponibles.

Si los sujetos iniciaron o aumentaron la dosis de agentes reductores de lípidos séricos, se utilizaron en el análisis los últimos valores de lípidos disponibles antes del cambio en la terapia. Si los datos que faltan se deben a otras razones, los sujetos fueron censurados a partir de entonces para el análisis. Al inicio del estudio, se utilizaron agentes reductores de lípidos séricos en el 5% de los sujetos en el grupo que recibió ISENTRESS y 3% en el grupo de efavirenz. A través de la semana 240, se utilizaron agentes de reducción de lípidos séricos en el 9% de los sujetos en el grupo que recibió ISENTRESS y 15% en el grupo de efavirenz.

Estudios de los casos de sujetos sometidos a tratamientos anteriores.

La evaluación de la seguridad de ISENTRESS en sujetos sometidos a tratamientos anteriores se fundamenta en los datos de seguridad agrupados provenientes de ensayos controlados con placebo, randomizados, y de doble ciego, tales como BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 (Protocolos 018 y 019) efectuado en sujetos adultos infectados por el HIV-1, sometidos a tratamientos anteriores con antirretrovirales. Un total de 462 sujetos recibieron la dosis recomendada de ISENTRESS de 400 mg administrada dos veces por día en combinación con la terapia de respaldo optimizada (OBT según sus siglas en inglés), en comparación con los 237 sujetos que recibieron placebo en combinación con OBT. La duración media de la terapia en estos estudios fue 96 semanas en sujetos en recibieron

AS


José Nerone
Ajoderado


MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO


ISENTRESS y 38 semanas en sujetos que recibieron placebo. La exposición total a ISENTRESS fue 708 paciente-años versus 244 paciente-años para placebo. Los índices de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos fueron del 4% para sujetos que recibieron ISENTRESS y del 5% para sujetos que recibieron placebo.

Las reacciones clínicas adversas a la droga fueron consideradas por los investigadores relacionadas causalmente a ISENTRESS + OBT o placebo + OBT. Las reacciones clínicas adversas a la droga de intensidad moderada a severa que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con ISENTRESS y con un rango de exposición mayor comparado al placebo se presentan en la siguiente tabla.

Reacciones Adversas* de intensidad moderada a severa con una ocurrencia $\geq 2\%$ en los sujetos adultos previamente tratados y con un rango de exposición mayor comparado al placebo (análisis 96 semanas)		
Clase de sistema de órganos, Reacciones adversas.	Estudio randomizado Protocolo 018 y 019	
	ISENTRESS 400 mg dos veces al día + OBT (n= 462)	Placebo + OBT (n=237)
Desórdenes del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	2%	<1%
* Incluye experiencias adversas al menos posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas a las drogas. n = Número total de sujetos por tratamiento de grupo.		

Alteraciones en los resultados de laboratorio

Los porcentajes de sujetos adultos tratados con ISENTRESS 400 mg dos veces al día o placebo en los Protocolos 018 y 019 con anomalías de laboratorio seleccionadas grado 2 a 4 que representan una desmejora desde el punto basal son presentados en la siguiente tabla.

José Nerone
 Apoderado

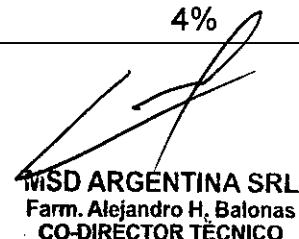


MSD ARGENTINA SRL
 Farró, Alejandro H, Balonas
 CO-DIRECTOR TÉCNICO

Anomalías de laboratorio seleccionadas de Grado 2 a 4 informadas en sujetos sometidos a tratamientos previos (análisis 96 semanas)			
Parámetro de laboratorio Término de preferencia (Unidad)	Límite	Estudios randomizados Protocolo 018 y 019	
		ISENTRESS 400 mg dos veces por día + OBT (N= 462)	Placebo + OBT (N= 237)
Química sérica			
Prueba de glucosa sérica en ayunas (no al azar) (mg/dL)			
Grado 2	126 - 250	10%	7%
Grado 3	251 - 500	3%	1%
Grado 4	> 500	0%	0%
Bilirrubina sérica total			
Grado 2	1,6 - 2,5 x ULN	6%	3%
Grado 3	2,6 - 5,0 x ULN	3%	3%
Grado 4	> 5,0 x ULN	1%	0%
Aspartato aminotransferasa sérica			
Grado 2	2,6 - 5,0 x ULN	9%	7%
Grado 3	5,1 - 10,0 x ULN	4%	3%
Grado 4	> 10,0 x ULN	1%	1%
Alanina aminotransferasa sérica			
Grado 2	2,6 - 5,0 x ULN	9%	9%
Grado 3	5,1 - 10,0 x ULN	4%	2%
Grado 4	> 10,0 x ULN	1%	2%
Fosfatasa alcalina sérica			
Grado 2	2,6 - 5,0 x ULN	2%	<1%
Grado 3	5,1 - 10,0 x ULN	<1%	1%
Grado 4	> 10,0 x ULN	1%	<1%
Test amilasa pancreática sérica			
Grado 2	1.6 – 2.0 x ULN	2%	1%
Grado 3	2.1 – 5.0 x ULN	4%	3%
Grado 4	> 5.0 x ULN	<1%	< 1%
Test lipasa sérica			
Grado 2	1.6 – 3.0 x ULN	5%	4%




José Nerone
Aboderado


MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

Grado 3	3.1 – 5.0 x ULN	2%	1%
Grado 4	> 5.0 x ULN	0%	0%
Creatina quinasa sérica			
Grado 2	6,0 - 9,9 x ULN	2%	2%
Grado 3	10,0 - 19,9 x ULN	4%	3%
Grado 4	≥ 20,0 x ULN	3%	1%
Hematología			
Recuento absoluto de neutrófilos (10³/μl)			
Grado 2	0.75 – 0.999	4%	5%
Grado 3	0.50 – 0.749	3%	3%
Grado 4	< 0.50	1%	< 1%
Hemoglobina (mg/dl)			
Grado 2	7.5 – 8.4	1%	3%
Grado 3	6.5 – 7.4	1%	1%
Grado 4	< 6.5	< 1%	0%
Recuento de plaquetas (10³/μl)			
Grado 2	50 – 99.999	3%	5%
Grado 3	25 – 49.999	1%	< 1%
Grado 4	< 25	1%	< 1%

ULN= límite superior del rango normal

Reacciones adversas observadas menos comúnmente en los estudios con pacientes tratamiento- Naïve y con paciente que recibieron tratamiento previo: Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en < 2% de los pacientes tratamiento-Naïve y pacientes bajo tratamiento que recibieron ISENTRESS en un régimen de combinación. Estos eventos adversos han sido incluidos debido a su seriedad, a su mayor frecuencia en pacientes con ISENTRESS en comparación con efavirenz o placebo y a análisis de los investigadores por una potencial relación causal.

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, gastritis, dispepsia, vómitos.

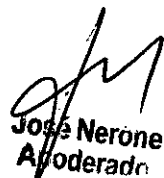
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: astenia.

Trastornos hepato biliares: hepatitis

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad

Infecciones e infestaciones: herpes genital, herpes zoster

Trastornos psiquiátricos: depresión (particularmente en pacientes con un historial de enfermedades psiquiátricas), incluyendo ideación y comportamiento suicida.

José Nerone
Autorizado

Trastornos renales y urinarios: nefrolitiasis, falla renal.

Eventos Adversos Seleccionados - Adultos

Se reportaron casos de cáncer en sujetos sometidos a tratamientos previos que comenzaron a recibir ISENTRESS o placebo, ambos con OBT y en sujetos naïve de tratamiento que iniciaron ISENTRESS o efavirenz, ambos con emtricitabina (+) tenofovir; varios casos fueron recurrentes. Los tipos y tasas de cáncer específicos fueron los esperados en una población con gran deterioro inmunológico (muchos de los sujetos presentaban recuentos celulares de CD4+ inferiores a 50 células/mm³, y en un gran número se había efectuado un diagnóstico previo de SIDA). El riesgo de desarrollar cáncer en estos estudios fue similar en el grupo que recibió ISENTRESS y el grupo que recibió el comparador.

Se observaron anomalías de grado 2-4 en las concentraciones de la creatinina quinasa en sujetos tratados con ISENTRESS (ver la Tabla). Se informaron casos de miopatía y rabdomiólisis. La droga se debe utilizar con precaución en pacientes con mayor riesgo de padecer miopatía o rabdomiólisis, tales como quienes reciban medicación concomitante conocida por provocar tales afecciones.

Aparecieron erupciones más comúnmente en pacientes que recibieron tratamiento anteriormente, recibiendo regímenes que contenían ISENTRESS + duranavir/ritonavir en comparación con sujetos que recibieron ISENTRESS sin duranavir/ritonavir o duranavir/ritonavir sin ISENTRESS. Sin embargo, la erupción que se consideró vinculado a la droga se produjo en tasas similares en los tres grupos. Estas erupciones fueron de intensidad leve a moderada y no limitó el tratamiento; no se discontinuó la droga debido a la erupción.

Pacientes con afecciones simultáneas

Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C

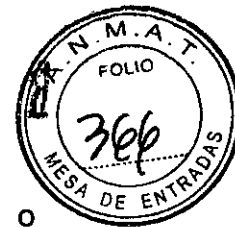
En los estudios clínicos controlados con placebo, doble ciego, randomizados, en sujetos que recibieron tratamiento previo (N=114/699 o 16%) y sujetos naïve de tratamiento (N=34/563 o 6%), se permitió la incorporación de sujetos coinfectados en forma crónica activa (no aguda) con el virus de la hepatitis B y/o C condicionado a que las pruebas de funcionamiento hepático basales no excedieran 5 veces el límite superior del rango normal (ULN, según sus siglas en inglés). En términos generales, el perfil de seguridad de ISENTRESS en los sujetos con hepatitis B y/o hepatitis C fue similar al de quienes no padecían dichas patologías, aunque las tasas de anomalías en los valores de AST y ALT resultaron algo superiores en el subgrupo de sujetos con coinfección por el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C para todos los grupos de tratamiento.



José Nerone
Apoderado



657
Confidencial



A las 96 semanas, en sujetos con experiencia en tratamiento, grado 2 o anomalías de laboratorio superiores, que representan un grado empeoramiento respecto al valor basal de AST, ALT o bilirrubina total se produjeron en el 29%, 34% y 13%, respectivamente, de los sujetos coinfectados tratados con ISENTRESS, en comparación con 11%, 10% y 9% de todos los otros sujetos tratados con ISENTRESS.

En 240 semanas, en sujetos sin tratamiento previo, grado 2 o anomalías de laboratorio superiores, que representan un grado empeoramiento respecto al valor basal de AST, ALT o bilirrubina total se produjeron en el 22%, 44% y 17%, respectivamente, de los sujetos coinfectados tratados con ISENTRESS, en comparación con 13%, 13% y 5% de todos los otros sujetos tratados con ISENTRESS.

Experiencia en estudios clínicos: pacientes pediátricos

Niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad

ISENTRESS ha sido estudiado en 126 niños y adolescentes entre los 2 años y los 18 años de edad infectados con HIV-1 con experiencia en tratamiento antirretroviral, en combinación con otros agentes antirretrovirales en IMPAACT P1066. De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de ISENTRESS.

En estos 96 niños y adolescentes, la frecuencia, el tipo y severidad de las reacciones adversas a lo largo de 24 semanas de tratamiento fue comparable con las observadas en adultos.

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicamente relacionadas con la droga de grado 3 de hiperactividad psicomotora, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una erupción alérgica seria de grado 2 relacionada con la droga.

Un paciente experimentó anomalías de laboratorio relacionadas con la droga, AST grado 4 y ALT grado 3, que fueron consideradas serias.

Lactantes de 4 semanas a menos de 2 años de edad

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

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

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

José Nerone
Anotador

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



657
C Confidencial



Experiencias Post-Comercialización

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido reportadas en experiencias de post-comercialización sin considerar la causalidad:

Trastornos en la sangre y el sistema linfático: trombocitopenia.

Trastornos gastrointestinales: diarrea

Trastornos hepato biliares: falla hepática (con o sin hipersensibilidad asociada) en pacientes con enfermedad hepática subyacente y /o medicación concomitante.

Trastornos del Tejido Conectivo y Musculo esqueléticos: rbdomiolisis

Trastornos del sistema nervioso: ataxia cerebelar

Trastornos psiquiátricos: Ansiedad, paranoia

SOBREDOSIFICACIÓN

No se dispone de información específica sobre el tratamiento por sobredosis de ISENTRESS. Se estudiaron dosis tan altas como 1600 mg en dosis única y 800 mg dos veces por día en dosis múltiples, sin evidencias de toxicidad. Se administraron dosis ocasionales de 1.800 mg por día sin evidencias de toxicidad.

En caso de sobredosis resulta razonable emplear medidas de soporte estándar como por ejemplo, remover el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear monitoreo clínico (inclusive electrocardiograma), e instituir tratamiento de soporte, si se lo requiere. Se desconoce el nivel al cual ISENTRESS puede ser dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - (011) 4962-6666/2247; 0800-444-8694

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

PRESENTACIONES

ISENTRESS se presenta en envases conteniendo 60 sobres de dosis única, 2 vasos de mezcla y 2 jeringas (5 mL) de dosificación oral.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO: Conservar entre 20 y 25°C. Excursiones permitidas entre 15 y 30°C. Conservar en su envase original. No abrir el sobre hasta el momento de su utilización.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

José Ferrone
Apoderado

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



657
C Confidencial



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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.412
Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

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


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

Última revisión ANMAT:

WPC-MK0518-MF-082014


José Nerone
Apoderado

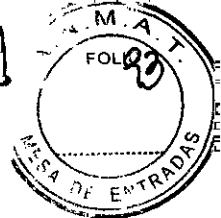

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO





657 1

C Confidencial

**PROYECTO DE RÓTULO****ISENTRESS®****Raltegravir 100 mg**

Gránulos para suspensión oral – vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada sobre de ISENTRESS contiene: **Raltegravir potásico (equivalente a 100 mg de raltegravir libre de fenol) 108,6 mg**. Excipientes: Hidroxipropilcelulosa 9,442 mg; Opadry® YS-1-19025-A Claro 7,081 mg; Surelease® E-7-19040 10,62 mg; Sucralosa 2,330 mg; Manitol 193,2 mg; Magnasweet® 135 2,330 mg; Sabor natural banana WONF Durarome® 501392 TD0991 9,330 mg; Crospovidona 23,32 mg; Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica 93,30 mg; Estearato de magnesio 6,997 mg.

Composición Opadry® YS-1-19025-A Claro: Hipromelosa 2910/6cP y PEG 400

Composición Surelease® E-7-19040: suspensión acuosa de etilcelulosa al 25% que consiste en agua purificada, Etilcelulosa 20 cP, Hidróxido de amonio, Triglicéridos de cadena media y Ácido oleico.

Composición Magnasweet® 135: Extracto de rizomas de Orozuz, Sorbitol y Fructosa

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 20 y 25°C. Excursiones permitidas entre 15 y 30°C. Conservar en su envase original. No abrir el sobre hasta el momento de su utilización.

PRESENTACION

Envases conteniendo 60 sobres de dosis única, 2 vasos de mezcla y 2 jeringas (5 mL) de dosificación oral.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**ESTE PRODUCTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.412

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul - Farmacéutico

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

Importado y comercializado en Argentina por: **Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 Piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Fecha última revisión: / /

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436