



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

DISPOSICIÓN Nº

0068

BUENOS AIRES, 07 ENE 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012018-14-8 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 la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ISENTRESS / RALTEGRAVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RALTEGRAVIR 400 mg - COMPRIMIDOS MASTICABLES, RALTEGRAVIR 25 mg - 100 mg, aprobada por Certificado Nº 54.412.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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



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

DISPOSICIÓN Nº

0068

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 310 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ISENTRESS / RALTEGRAVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RALTEGRAVIR 400 mg - COMPRIMIDOS MASTICABLES, RALTEGRAVIR 25 mg - 100 mg, aprobada por Certificado Nº 54.412 y Disposición Nº 1282/08, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 147 a 176, 182 a 211 y 219 a 248, para los prospectos, de fojas 177 a 181, 212 a 218 y 249 a 255, para la información para el paciente.



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

DISPOSICIÓN N°

0068

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1282/08 los prospectos autorizados por las fojas 147 a 176 y la información para el paciente autorizada por las fojas 177 a 181, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.412 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y la información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012018-14-8

DISPOSICIÓN N°

0068

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0068**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.412 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA' INC. (SUCURSAL ARGENTINA), del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ISENTRESS / RALTEGRAVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RALTEGRAVIR 400 mg - COMPRIMIDOS MASTICABLES, RALTEGRAVIR 25 mg - 100 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1282/08.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-022720-07-6.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposiciones Nros.: 2507/13 (prospectos comprimidos recubiertos) y 7317/13 (prospectos e información para el paciente comprimidos masticables).	Prospectos de fs. 147 a 176, 182 a 211 y 219 a 248, corresponde desglosar de fs. 147 a 176. Información para el paciente de fs. 177 a 181, 212 a 218 y 249 a 255, corresponde desglosar de fs. 177 a 181.



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

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a 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 de.. **D.7..ENE..2015**

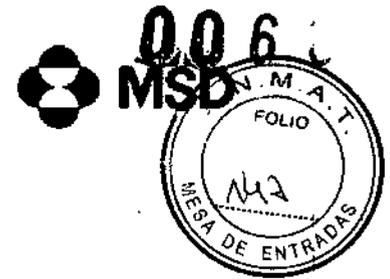
Expediente N° 1-0047-0000-012018-14-8

DISPOSICIÓN N°

Jfs

0068

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



ISENTRESS®

RALTEGRAVIR

Comprimidos Recubiertos 400 mg

Comprimidos masticables 25 mg y 100 mg

Administración oral

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de ISENTRESS® contiene:

Raltegravir * (como sal potásica)	400,0 mg
Celulosa Microcristalina	169,4 mg
Lactosa Monohidrato	26,06 mg
Fosfato dibásico de calcio anhidro	69,5 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	43,44 mg
Poliétilenpolipropilenglicol (Poloxamer 407)	104,3 mg
Estearil Fumarato de Sodio	8,69 mg
Estearato de Magnesio	13,03 mg
OPADRY II Rosa (85F94224)	26,06 mg

(Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol 3350, Talco, Óxido de Hierro Rojo, Óxido de Hierro Negro)

* (Libre de fenol)

Cada comprimido masticable de ISENTRESS® 25 mg contiene:

Raltegravir potásico	25 mg
Hidroxipropilcelulosa	2.362 mg
Opadry® YS-1-19025-A Claro	1.771 mg
Surelease® E-7-19040	2.657 mg
Sucralosa	2.334 mg
Sacarina sodica	6.999 mg
Citrato de sodio dihidrato	1.167 mg
Manitol	153.84 mg
Óxido de hierro amarillo	1.167 mg
Glicirricinato monoamónico (Magnasweet® 135)	2.334 mg
Sabor natural banana WONF Durarome® 501392 TD0991	4.667 mg
Sabor natural y artificial naranja 501331 TP0551	6.999 mg
Sabor natural y artificial de enmascaramiento 501482 TP0551	4.667 mg

Jose Verone
Apoderado

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



Sebastian Goldentul
Director Técnico

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



Crospovidona	11.67 mg
Estearato de magnesio	1.167 mg
Estearil fumarato de sodio	2.334 mg

Cada comprimido masticable de ISENTRESS® 100 mg contiene:

Raltegravir potásico	100 mg
Hidroxiopropilcelulosa	9.448 mg
Opadry® YS-1-19025-A Claro	7.085 mg
Surelease® E-7-19040	10.63 mg
Sucralosa	4.667 mg
Sacarina sodica	14.00 mg
Citrato de sodio dihidrato	2.333 mg
Manitol	239.6 mg
Óxido de hierro rojo	0.28 mg
Óxido de hierro amarillo	2.333 mg
Glicirricinato monoamónico (Magnasweet® 135)	4.667 mg
Sabor natural banana WONF Durarome® 501392 TD0991	9.334 mg
Sabor natural y artificial naranja 501331 TP0551	14.00 mg
Sabor natural y artificial de enmascaramiento 501482 TP0551	9.334 mg
Crospovidona	23.34 mg
Estearato de magnesio	2.334 mg
Estearil fumarato de sodio	4.667 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, Hidroxido de amonio, Triglicéridos de cadena media y Ácido oleico.

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

ACCION TERAPEUTICA

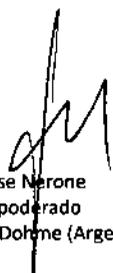
ISENTRESS® (Raltegravir) es un inhibidor de la integrasa, activo contra el Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV-1), que bloquea la transferencia de cadenas virales.

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.

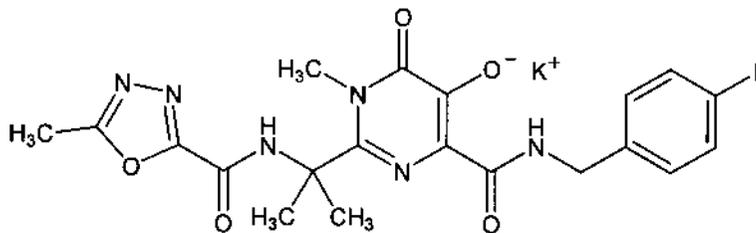
La fórmula empírica es $C_{20}H_{20}FKN_6O_5$ y un peso molecular de 482.51. La fórmula estructural es:


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

 **Confidencial**


Sebastián Gaidental
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



FARMACOLOGIA CLINICA

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 30 ± 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, zalcitabina, o zidovudina); inhibidores 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

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



Sebastián Gózzentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



N155 (cambia por H) sumado a una o más sustituciones adicionales (por ejemplo: L74I/M, E92Q, E138A/K, G140A/S, o V151I).

Virus recombinantes conteniendo una simple mutación primaria (Q148H, K o R, o N155H) desplegaron un descenso en la capacidad replicativa y una reducción de la susceptibilidad a Raltegravir in vitro. Mutaciones secundarias adicionales, disminuyeron la susceptibilidad a Raltegravir y en algunos casos actúan como mutaciones compensatorias de la capacidad replicativa viral.

Pacientes adultos con tratamiento Naïve: en la semana 96 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 10 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.

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 \log_{10} 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 supratrapéutica 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).

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

C Confidencial

Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



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.

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. 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.

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%.

Raltegravir atraviesa rápidamente la placenta en ratas, pero no penetra el cerebro en un grado apreciable.

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



Sebastián Goldenthal
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

En dos estudios de sujetos infectados con HIV-1 que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día, raltegravir fue fácilmente detectable en el líquido cefalorraquídeo. En el primer estudio (n=18), la concentración media del fluido cerebroespinal fue 5.8% (rango 1 a 53.5%) de la concentración plasmática correspondiente. En el segundo estudio (n=16), la concentración media del fluido cerebroespinal fue 3% (rango 1 a 61%) de la concentración plasmática correspondiente. Estas proporciones medias son aproximadamente 3 a 6 veces más bajas que la fracción libre de raltegravir en plasma.

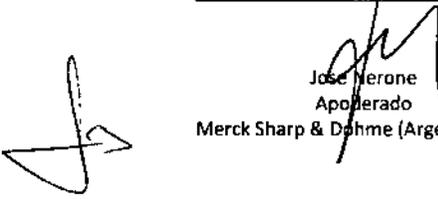
Metabolismo y excreción: La vida media terminal aparente de raltegravir es de alrededor de 9 horas, con una vida media de fase α más corta (~ 1 hora), que es la responsable de la mayor parte del ABC. Luego de la administración de una dosis oral de raltegravir radiomarcada, alrededor del 51 y 32% de la 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 2 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) y los comprimidos masticables (2 a menos de 12 años de edad).

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

Edad (rango de edad en años)	Formulación	Dosis	N†	Media geométrica (%CV) AUC _{0-12hs} ($\mu\text{M}\cdot\text{hs}$)	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	Comprimidos	Dosis basada en el peso del	10	22.6 (34%)	130 (88%)


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

C Confidencial


 Sebastian Goldenful
 Director Técnico
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



MSD

0068



de 12	masticables	paciente			
2 a menos de 6	Comprimidos masticables	Dosis basada en el peso del paciente	12	18.0 (59%)	71 (55%)

† 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.

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.

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 farmacocinéticos 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 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 que 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).

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

Confidencial

Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



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.

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 _{mín}
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, 1.15)	0.90 (0.68, 1.18)	0.66 (0.34, 1.26)

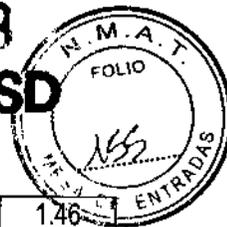
Handwritten initials

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

C **Confidencial**

Handwritten signature
 Sebastián Goldenfil
 Director Técnico
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



155

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

Pacientes Adultos: ISENTRESS está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por HIV-1.

Esta indicación se basa en los análisis de los niveles plasmáticos de RNA HIV-1 en tres estudios clínicos controlados doble ciego de ISENTRESS. Dos de estos estudios fueron conducidos en adultos con experiencia con antirretrovirales (tratamientos previos) durante 96 semanas y uno fue conducido en pacientes adultos naïve de tratamiento durante 156 semanas.

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

Pacientes pediátricos: ISENTRESS está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de infecciones con HIV-1 en niños y adolescentes de 2 años de edad y mayores, de 7 Kg de peso en adelante (Ver Poblaciones especiales).

Esta indicación se basa en la evaluación de seguridad, tolerancia, parámetros farmacocinéticos y eficacia de ISENTRESS durante por lo menos 24 semanas en un estudio multicéntrico, abierto, no comparativo, en niños y adolescentes de a 2 a 18 años de edad, infectados por HIV-1.


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




 Sebastián Goldenul
 Director Técnico
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Recomendaciones generales de dosificación:

- ISENTRESS comprimidos recubiertos y comprimidos masticables puede ser administrado con o sin comida.
- La dosis máxima de los comprimidos masticables es de 300 mg dos veces al día.
- Los comprimidos masticables de ISENTRESS pueden ser masticados o tragados enteros.
- Los comprimidos recubiertos de ISENTRESS se deben tragar enteros.
- Debido a que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituir los comprimidos masticables por los comprimidos recubiertos de 400 mg.
- En adultos se recomienda una dosis de 800 mg dos veces al día durante la coadministración de comprimidos recubiertos de ISENTRESS 400 mg con rifampicina. No hay datos disponibles que permitan guiar la coadministración de ISENTRESS con rifampicina en pacientes menores a 18 años de edad (Ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

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 de 12 años de edad y mayores:** 1 comprimido de 400 mg administrado por vía oral, dos veces al día.
- **Niños de 6 años a menores de 12 años:**
 - Si pesan al menos 25 kg:
 - 1 comprimido recubierto de 400 mg, administrado por vía oral, dos veces al día o
 - Comprimidos masticables: basado en el peso del paciente, se podrá administrar una dosis máxima de 300 mg, dos veces al día como se especifica en la Tabla 3.
 - Si pesan menos de 25 kg:
 - Comprimidos masticables: basado en el peso del paciente, se podrá administrar una dosis máxima de 300 mg, dos veces al día como se especifica en la Tabla 3.
- **Niños de 2 años a menores de 6 años**
 - Si pesan al menos 10 kg:

PROYECTO DE PROSPECTO



- Comprimidos masticables: basado en el peso del paciente, se podrá administrar una dosis máxima de 300 mg, dos veces al día como se especifica en la Tabla 3.

Tabla 3: Dosis recomendada* de ISENTRESS Comprimidos masticables en pacientes pediátricos de 2 a menos de 12 años de edad.

Peso corporal (Kg)	Dosis	Número de comprimidos masticables por dosis
7 a menos de 10	50 mg dos veces al día	0,5 x 100 mg*
10 a menos de 14	75 mg dos veces al día	3 x 25 mg
14 a menos de 20	100 mg dos veces al día	1 x 100 mg
20 a menos de 28	150 mg dos veces al día	1,5 x 100 mg*
28 a menos de 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg
Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg

* Los comprimidos masticables de 100 mg pueden ser divididos en mitades iguales.

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.

Interacciones medicamentosas: La coadministración de ISENTRESS con antiácidos de aluminio y magnesio resultaron en la reducción de los niveles plasmáticos de raltegravir. La coadministración de ISENTRESS con antiácidos de aluminio y/o magnesio no es recomendada. (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Se debe tener precaución durante la coadministración de ISENTRESS con fuertes inductores de glucuronosil-transferasa difosfato uridina (UGT) 1A1 (Ejemplo, Rifampicina) debido a la disminución de la concentración plasmática de raltegravir (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).


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

 **Confidencial**


Sebastián Goldental
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



Síndrome de Reconstitución Inmunológica: 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 como el complejo *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, tuberculosis por *Mycobacterium* o reactivación del virus zoster de la varicela), que pueden requerir una mayor evaluación y tratamiento.

Se han reportado desordenes autoinmunes (como la Enfermedad de Graves) 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.

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



Sebastián Goldental
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



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 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 2 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 2 años de edad y mayores. La seguridad y efectividad de ISENTRESS (comprimidos recubiertos) en niños menores a 2 años 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.

Fenilcetonúricos: Los comprimidos masticables de ISENTRESS contienen fenilalanina como parte del edulcorante artificial aspartamo. Dicho edulcorante artificial puede resultar dañino para personas con fenilcetonuria.



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

 **Confidencial**



Sebastián Goldenstul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

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 2 veces mayor (hembras) o igual (machos) que el AUC (54 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$) en la dosis de 400 mg dos veces al día. Se ha identificado en ratas un potencial carcinogénico considerado como específico para estas especies, pero se estima que tiene mínima relevancia en humanos. En ratas, se identificaron tumores (células escamosas de carcinoma) de nariz /nasofaringe en grupos de animales de altas y medianas dosis. 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. De acuerdo con esto, el aumento en la incidencia de estas neoplasias se correlaciona con la dosificación oral de altas concentraciones de Raltegravir (≥ 300 mg/kg) en lugar de la exposición sistémica. Sin embargo, en el NOAEL, la exposición sistémica fue de 1.4 a 1.7-veces mayor que la AUC (54 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$) a 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 CYP3A4. Un estudio de interacción medicamentosa de midazolam 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 protones, anticonceptivos orales, o agentes que actúan contra la disfunción eréctil).

En estudios de interacción medicamentosa, raltegravir no tuvo ningún efecto clínico significativo sobre la farmacocinética de anticonceptivos hormonales, metadona, lamivudina, tenofovir, etravirina, duranavir / ritonavir y boceprevir.

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. Rifampicina, un inductor potente de la UGT1A1, reduce las concentraciones plasmáticas de ISENTRESS. Por lo tanto, en adultos la dosis de ISENTRESS debería incrementarse durante la coadministración con rifampicina. No hay datos disponibles que permitan guiar la coadministración de ISENTRESS con rifampicina en pacientes menores a 18 años de edad. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). Se desconoce el impacto de otros inductores de enzimas metabolizadoras de drogas, tales como fenitoína y fenobarbital, sobre la UGT1A1. Otros inductores menos potentes (ej., efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, Hierba de San Juan, pioglitazona) pueden ser utilizados con la dosis recomendada de ISENTRESS. La co-administración de ISENTRESS con drogas que inhiben UGT1A1 puede incrementar los niveles plasmáticos de raltegravir. Sin embargo el grado de incremento es modesto y la terapia de combinación con estos inhibidores fue bien tolerada en los estudios clínicos, por lo que no fueron necesarios ajustes de la dosis.

La coadministración de ISENTRESS con antiácidos que contienen cationes metálicos divalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, resultando en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. El uso de un antiácido de aluminio o magnesio dentro de las 2 horas de la administración de ISENTRESS disminuye significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. Es por esto, que la coadministración de ISENTRESS con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio no es recomendado. La coadministración de ISENTRESS con un antiácido de carbonato de calcio disminuye los niveles plasmáticos de raltegravir, sin embargo, la interacción no es considerada clínicamente importante. Por esta razón, cuando ISENTRESS es coadministrado con un antiácido que contiene carbonato de calcio, no se recomiendan ajustes de la dosis.

La coadministración de ISENTRESS con medicamentos que son conocidos por producir un incremento del pH gástrico (ej., omeprazol) podría producir un aumento de los niveles plasmáticos de raltegravir basado en un incremento de la solubilidad de ISENTRESS a mayor pH. En sujetos que recibieron ISENTRESS en combinación con inhibidores de bombas de protones o bloqueantes H2 en los protocolos 018 y 019, los perfiles de seguridad observados fueron comparables con el subgrupo de sujetos que no recibió inhibidores de bombas de protones o bloqueantes de H2. Basándose en estos datos, los inhibidores de bombas de protones y los bloqueantes de H2 podrían ser coadministrados con ISENTRESS sin ajuste de dosis.

Todos los estudios de interacción se han llevado a cabo en adultos.

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:	Efecto sobre la concentración	Comentario clínico

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

C Confidencial

Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



Nombre de la droga	de raltegravir	
Agentes Antivirales HIV-1		
Atazanavir	↑	Atazanavir, un potente inhibidor de UGT1A1, incrementa las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Sin embargo, debido a que el uso concomitante de ISENTRESS con atazanavir/ritonavir no resultó en una única señal de seguridad en estudios fase 3, no se recomienda ajustes de la dosis.
Atazanavir/ritonavir	↑	Atazanavir/ ritonavir incrementan las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Sin embargo, debido a que el uso concomitante de ISENTRESS con atazanavir/ritonavir no resultó en una única señal de seguridad en estudios fase 3, no se recomienda ajustes de la dosis.
Efavirenz	↓	Efavirenz reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir. La significancia clínica de la interacción no ha sido directamente evaluada.
Etravirine	↓	Etravirine reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir. La significancia clínica de esta interacción no ha sido directamente evaluada.
Tipranavir/ ritonavir	↓	Tipranavir/ritonavir reducen las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Sin embargo, debido a la eficacia comparable que fue observada para esa combinación respecto a otros regímenes que contenían ISENTRESS en los estudios fase 3, 018 y 019, no se recomienda ajustes de las dosis.
Otros agentes		
Omeprazol	↑	La co-administración de productos medicinales que aumentan el pH gástrico (ej. Omeprazol) pueden incrementar los niveles de raltegravir basado en el aumento de la solubilidad de raltegravir a pH altos. Sin embargo, debido a que el uso concomitante de ISENTRESS con inhibidores de la bomba de protones y bloqueantes H2 no resultó en una única señal de seguridad en estudios fase 3, no se recomiendan ajustes en



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



Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

Rifampicina	↓	la dosis. 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.
-------------	---	--

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.

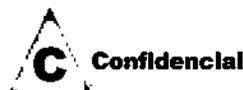
La siguiente evaluación de seguridad de ISENTRESS en sujetos Naïve en tratamiento está basada en un estudio controlado activo doble ciego randomizado en sujetos naïve de tratamiento, STARTMRK (protocolo 021) con ISENTRESS 400 mg dos veces al día en combinación con una dosis fija de 200 mg de emtricitabina (+) 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.

El número de pacientes (%) con reacciones clínicas adversas y con reacciones adversas relacionadas con la droga en el grupo que recibió ISENTRESS, fue menos frecuente que en el grupo que recibió efavirenz basado en los p-valores nominales (0.325 y <0.001, respectivamente).

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.

En los pacientes del grupo que recibió ISENTRESS 400 mg dos veces por día + emtricitabina (+) tenofovir y el grupo que recibió el comparador, efavirenz 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) tenofovir, las reacciones clínicas adversas más frecuentemente reportadas (> 10% en cada grupo), de todas las intensidades y con independencia de causalidad se presentan en la tabla 5.


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



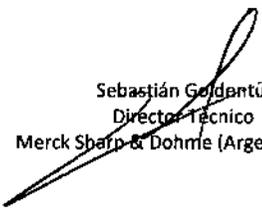

Sebastián Goldentúl
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

Tabla 5: Porcentaje de sujetos con las reacciones adversas más comúnmente reportadas (>10%) de todas las intensidades* e independientemente de la causalidad que ocurren en pacientes adultos de tratamiento Naïve en cada grupo de tratamiento

Clase de sistema de órganos, Término preferido.	Estudio randomizado Protocolo 021	
	ISENTRESS 400 mg dos veces al día + Emtricitabina (+) tenofovir (n:281) [‡] %	Efavirenz 600 mg al acostarse + Emtricitabina (+) Tenofovir (n:282) [‡] %
Desórdenes psiquiátricos		
Insomnio	15.7%	14.9%
Sueños anormales	8.2%	13.1%
Ansiedad	8.9%	11.0%
Depresión	10.3%	11.7%
Desórdenes del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	26.0%	28.4%
Mareos	16.4%	38.3%
Desórdenes gastrointestinales		
Nauseas	16.7%	14.5%
Diarrea	25.6%	27.0%
Vómitos	8.2%	10.6%
Desórdenes generales y Condiciones del sitio de administración		
Fatiga	9.3%	13.5%
Pirexia	15.7%	13.8%
Infecciones e infestaciones		
Influenza	11.7%	13.5%
Nasofaringitis	26.7%	22.3%
Infección del tracto respiratorio superior	21.4%	20.2%
Desórdenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo		
Atralgia	8.5%	11.7%
Dolor de espalda	12.1%	9.9%
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	16.7%	12.1%

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

Confidencial

Sebastián Goldentul
 Director Técnico
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

Desórdenes cutáneos y del tejido subcutáneo		
Erupción	7.8%	13.8%
* La intensidad está definida por lo siguiente: Leve (conciencia de signos o síntomas, pero fácilmente tolerables); Moderada (incomodidad suficiente para causar interferencia con la actividad usual); Severa (incapacidad con inhabilidad para trabajar o hacer actividades usuales). ‡ n: número total de sujetos por grupo de tratamiento.		

Eventos del sistema nervioso central

En pacientes Naïve de tratamiento (P021) las reacciones adversas del sistema nervioso central (SNC), medidas como la proporción de pacientes con 1 o más síntomas del SNC (descritos arriba), fueron reportados en forma significativamente menos frecuentes en el grupo que recibió ISENTRESS + emtricitabina (+) tenofovir en comparación con el grupo que recibió efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir, $p < 0.001$, < 0.001 y < 0.001 para los eventos acumulativos a través de las semanas 8, 48 y 96, respectivamente. En el grupo que recibió ISENTRESS, el porcentaje de pacientes con 1 o más síntomas del SNC fue 20.3% en comparación con 52.1% en el grupo que recibió efavirenz en la semana 8, 26.3% comparado con 58.5% en la semana 48 y 28.8% comparado con 60.6% en la semana 96. Las reacciones adversas del SNC en este análisis fueron: mareos, insomnio, disminución de la concentración, somnolencia, depresión, pesadillas, estado confusional, tendencia suicida, desórdenes del sistema nervioso, desórdenes psicóticos, sueños anormales, psicosis aguda, delirios, disminución del nivel de conciencia, alucinaciones, alucinaciones auditivas, depresión mayor.

Reacciones adversas relacionadas con la droga

Las reacciones clínicas adversas a la droga listadas abajo fueron consideradas por los investigadores como de intensidad moderada a severa y como causalmente relacionadas con ISENTRESS + emtricitabina (+) tenofovir o efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir.

Las reacciones clínicas adversas a la droga de intensidad moderada a severa que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los sujetos naïve de tratamiento, en cada grupo de tratamiento son presentadas en la tabla 6.

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

C Confidencial

Sebastián Goldentul
Directo Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

Tabla 6: Porcentaje de pacientes con reacciones adversas relacionadas con la droga* de intensidad moderada a severa con una ocurrencia $\geq 2\%$ en pacientes adultos Naïve de tratamiento en cada grupo de tratamiento**

Clase de sistema de órganos, Término preferido.	Estudio randomizado Protocolo 021	
	ISENTRESS 400 mg dos veces al día + Emtricitabina (+) tenofovir (n:281) ‡ %	Efavirenz 600 mg al acostarse + Emtricitabina (+) Tenofovir (n:282) ‡ %
Desórdenes psiquiátricos		
Insomnio	3.6%	3.9%
Desórdenes del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	3.9%	5%
Mareos	1.8%	6.4%
Desórdenes gastrointestinales		
Nauseas	2.8%	3.5%
Diarrea	1.1%	2.8%
Desórdenes generales y Condiciones del sitio de administración		
Fatiga	1.8%	2.8%
Desórdenes cutáneos y del tejido subcutáneo		
Erupción	0%	2.8%
Erupción máculo-papular	0%	2.5%

* Incluye experiencias adversas consideradas por los investigadores como al menos posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con la droga.
 **n: número total de sujetos por grupo de tratamiento.

Las reacciones adversas clínicas relacionadas con la droga, que ocurren en menos del 2% de los pacientes con tratamiento naïve (n=281) que recibieron ISENTRESS + emtricitabine (+) tenofovir y de intensidad moderada a severa se detallan a continuación según la clase de Sistema de órganos.

Frecuente: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Infrecuente: ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$).

Desórdenes de los sistemas sanguíneo y linfático

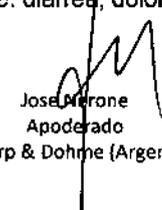
Infrecuente: dolor de los nódulos linfáticos, neutropenia, anemia, linfadenopatía

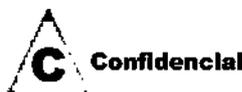
Desórdenes en los oídos y laberinto

Infrecuente: tinnitus, vertigo

Desórdenes Gastrointestinales

Frecuente: diarrea, dolor abdominal


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




 Sebastian Goldental
 Director Técnico
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



167

Infrecuente: vómitos, dolor abdominal superior, dispepsia, duodenitis erosiva, reflujo gastroesofágico, distensión abdominal.

Desórdenes generales y condiciones de sitio de administración

Frecuente: fatiga, astenia

Infrecuente: tumor submandibular

Desórdenes hepatobiliares

Infrecuente: hepatitis alcohólica

Desórdenes en el sistema inmune

Infrecuente: Síndrome de reconstitución inmune

Infecciones e infestaciones

Infrecuente: herpes zoster, gastroenteritis, foliculitis, absceso de nódulos linfáticos

Desórdenes metabólicos y nutricionales

Infrecuente: disminución del apetito, hipercolesterolemia, desórdenes de la grasa corporal

Desórdenes músculo-esqueléticos y del tejido conectivo

Infrecuente: artritis, dolor de cuello

Desórdenes del sistema nervioso

Frecuente: vertigo

Infrecuente: hipersomnio, somnolencia, deterioro de la memoria

Desórdenes psiquiátricos

Frecuente: sueños anormales, pesadillas, depresión

Infrecuente: ansiedad, desórdenes mentales, estado de confusión, depresión mayor, tendencia suicida.

Desórdenes renal y urinario

Frecuente: nefrolitiasis

Desórdenes en el sistema reproductor y en las mamas

Infrecuente: Disfunción eréctil

Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo

Infrecuente: acné, alopecia, lesión epitelial, lipoatrofia

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)

Infrecuente: Cáncer de mama


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

 **Confidencial**


Sebastian Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



Eventos serios

Las siguientes reacciones adversas serias relacionadas a la droga fueron reportadas en el estudio clinico, P021 en pacientes con el tratamiento naïve que recibieron ISENTRESS + emtricitabine (+) tenofovir: anemia, síndrome de reconstitución inmune, desorden mental, cáncer de mama, intento de suicidio y depresión.

Anormalidades en laboratorio.

Los porcentajes de sujetos adultos tratados con ISENTRESS 400 mg dos veces al 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 tabla 7.

Tabla 7: Anomalías de laboratorio seleccionadas grado 2 a 4 reportadas en sujetos naïve en tratamiento.			
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	6.6%	6.0%
Grado 3	251 - 500	1.8%	0.8%
Grado 4	> 500	0%	0%
Bilirubina sérica total			
Grado 2	1.6 - 2.5 x ULN	4.6%	0.4%
Grado 3	2.6 - 5.0 x ULN	0.7%	0%
Grado 4	> 5.0 x ULN	0.4%	0%
Aspartato amino transferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	7.5%	10.4%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	4.6%	2.9%
Grado 4	> 10.0 x ULN	1.1%	0.4%
Alanina amino transferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	11.0%	11.8%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	1.8%	2.2%
Grado 4	> 10.0 x ULN	1.8%	0.7%
Fosfatasa alcalina sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	1.1%	3.2%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	0%	0.7%
Grado 4	> 10.0 x ULN	0.4%	0.4%

ULN= Limite superior del rango normal

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



Sebastian Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



Lípidos, cambios de la línea de base

Los cambios en lípidos de la línea basal en ayuno son presentados en la tabla 8.

Tabla 8: Valores de lípidos, cambios medios desde la línea basal, Protocolo 021 en la semana 240

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	
		Cambio de la línea basal a la semana 240		Cambio de la línea basal a la semana 240
	Media basal (mg/dL)	Cambio medio (mg/dL) (95% EC) [†]	Media basal (mg/dL)	Cambio medio (mg/dL) (95% EC) [†]
Colesterol-LDL*	96.2	9.92 (6.1, 13.8)	92.5	25.4 (20.1, 30.7)
Colesterol-HDL*	37.9	5.7 (4.3, 6.9)	38.4	12.6 (10.9, 14.4)
Colesterol total*	158.8	16.0 (11.5, 20.6)	157.1	44.0 (37.7, 50.4)
Triglicéridos*	128.3	1.5 (-9.9, 13.0)	140.6	37.3 (14.3, 60.2)
Total: Tasa de HDL- C	4.4	-0.2 (-0.4, -0.1)	4.4	0.1 (-0.3, 0.2)
No-HDL-C (mg/dL)	121.0	10.3 (6.13, 14.6)	118.7	31.4 (25.1, 37.7)

[†] Dentro del grupo de 95% ECs fueron basados en una distribución-t
 * 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.
 ISENTRESS y efavirenz fueron administrados con emtricitabina (+) tenofovir
 P ≤ 0.001 para la comparación de ISENTRESS vs. Efavirenz excepto Total: Tasa de HDL-C (valor-p= 0.061) y Triglicéridos (valor-p= 0.004)
 La aproximación "The Last Obs. Carry Forward (LOCF)" se aplicó para la información faltante cuando lo que faltaba se debía al aumento de los lípidos (ejemplo, uso de terapias de rescate)

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.

El total de exposición a ISENTRESS fue 1051 paciente-años versus 322 paciente-años en placebo. La tasa de discontinuación debido a eventos adversos fue del 4.5% en sujetos que recibieron ISENTRESS y 5.5% en sujetos que recibieron placebo.

En los pacientes del grupo que recibió ISENTRESS 400 mg dos veces por día + OBT (seguimiento de 118.7 semanas) y en el grupo que recibió placebo + OBT (seguimiento 71.0 semanas), en los protocolos P018 y P019, las reacciones clínicas adversas más comúnmente reportadas (> 10% en cada grupo), de todas las intensidades, independientemente de la causalidad fueron: diarrea 26.6% y 24.9%, náuseas 13.6% y 16.0%, dolor de cabeza 12.1% y 13.5%, nasofaringitis 14.3% y 8.9%, fatiga 12.1% y 5.9%, infección en el tracto respiratorio superior 15.8% y 10.1%, bronquitis 12.1% y 6.8%, pirexia 9.7% y 13.9%, vómitos 8.9% y 11.0% de los pacientes, respectivamente.

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 tabla 9.

Tabla 9: Reacciones Adversas* de intensidad moderada a severa con una ocurrencia $\geq 2\%$ en los sujetos adultos previamente tratados.

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) [‡]
	Seguimiento (semanas) 118.7 %	Seguimiento (semanas) 71.0 %
Desórdenes del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	2.2	0.4
Desórdenes gastrointestinales		
Diarrea	1.5	2.1

* Incluye experiencias adversas al menos posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas a las drogas.
[‡] n = Número total de sujetos por tratamiento de grupo.

Las experiencias clínicas adversas relacionadas con la droga, que ocurren en menos del 2% de los pacientes sometidos a tratamientos anteriores (n=462) que recibieron ISENTRESS + OBT y de moderada a severa intensidad se encuentran en la siguiente lista de clases de sistemas de órganos

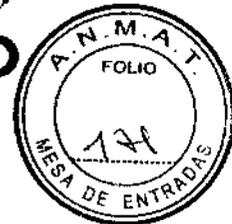
Frecuente: mayor o igual a 1/100, menor a 1/10

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

C Confidencial

Sebastián Goldental
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



171

Infrecuente: mayor o igual a 1/1000, menor a 1/100

Desórdenes cardíacos

Infrecuente: extrasístoles ventriculares

Desórdenes en los oídos y laberinto

Infrecuente: vértigo

Desórdenes en los ojos

Infrecuente: discapacidad visual

Desórdenes gastrointestinales

Frecuente: diarrea, nauseas

Infrecuente: dolor abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal superior, vómitos, constipación, molestia abdominal, dispepsia, flatulencias, gastritis, reflujo gastroesofágico, sequedad en la boca, eructos.

Desórdenes generales y Condiciones del sitio de administración

Frecuente: astenia, fatiga

Infrecuente: pirexia, escalofríos, edema en el rostro, edema periférico

Desórdenes Hepatobiliares

Infrecuente: hepatitis

Desórdenes en el sistema inmune

Infrecuente: Hipersensibilidad a la droga

Infecciones e infestaciones

Infrecuente: herpes simples, herpes genitales, gastroenteritis

Investigaciones

Infrecuente: aumento de peso, descenso de peso

Desórdenes metabólicos y nutricionales

Infrecuente: diabetes mellitus, dislipidemia, aumento del apetito, disminución del apetito

Desórdenes musculares, esqueléticos y en el tejido conectivo

Infrecuente: artralgia, mialgia, dolor de espalda, dolor muscular y esquelético, osteoporosis, poliartritis

Desórdenes del sistema nervioso

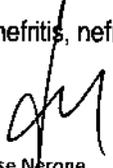
Infrecuente: vértigos, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, dolor de cabeza por tensión, temblor

Desórdenes psiquiátricos

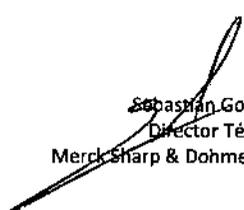
Infrecuente: depresión, insomnio, ansiedad

Desórdenes renales y urinarios

Infrecuente: nefritis, nefrolitiasis, nocturia, fallas renales, nefritis tubulointersticial


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

 **Confidencial**


Sebastian Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO**Desórdenes en las mamas y en el sistema reproductor**

Infrecuente: ginecomastia

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos

Infrecuente: epistaxis

Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo

Infrecuente: lipodistrofia adquirida, erupción, hiperhidrosis, dermatitis acneiforme, eritema, lipohipertrofia, sudores nocturnos, exantema macular, exantema maculopapular, erupción pruriginosa, xeroderma, prurigo, lipoatrofia, prurito.

Eventos severos

Las siguientes reacciones adversas clínicas severas relacionadas con la droga fueron reportados en estudios clínicos: gastritis, hepatitis, fallas renales, herpes genitales, sobredosis accidental.

Anomalías 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 tabla 10.

Tabla 10: Anomalías de laboratorio seleccionadas de Grado 2 a 4 informadas en sujetos sometidos a tratamientos previos.			
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) (g/dL)			
Grado 2	126 - 250	11.3%	7.5%
Grado 3	251 - 500	2.9%	1.3%
Grado 4	> 500	0%	0%
Bilirrubina sérica total			
Grado 2	1,6 - 2,5 x ULN	5.6%	3%
Grado 3	2,6 - 5,0 x ULN	3%	2.5%
Grado 4	> 5,0 x ULN	0.9%	0%
Aspartato aminotransferasa sérica			
Grado 2	2,6 - 5,0 x ULN	9.5%	8.5%
Grado 3	5,1 - 10,0 x ULN	4.3%	3%
Grado 4	> 10,0 x ULN	0.7%	1.3%
Alanina aminotransferasa sérica			
Grado 2	2,6 - 5,0 x ULN	10.8%	9.7%
Grado 3	5,1 - 10,0 x ULN	4.8%	2.5%
Grado 4	> 10,0 x ULN	1.3%	1.7%

Jose Nerone
Apoderado

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



Sebastián Goldentul
Director Técnico

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

Fosfatasa alcalina sérica			
Grado 2	2,6 - 5,0 x ULN	2.2%	0.4%
Grado 3	5,1 - 10,0 x ULN	0.4%	1.3%
Grado 4	> 10,0 x ULN	0.7%	0.4%
Creatina quinasa sérica			
Grado 2	6,0 - 9,9 x ULN	2.6%	2.1%
Grado 3	10,0 - 19,9 x ULN	4.1%	2.5%
Grado 4	≥ 20,0 x ULN	3%	1.3%

ULN= límite superior del rango normal

Eventos Adversos Seleccionados

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 6). 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 + darunavir/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. La erupción ocurrió menos comúnmente en pacientes Naïve de tratamiento que recibieron ISENTRESS en comparación con Efavirenz, cada uno en combinación con emtricitabina (+) tenofovir.

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

Jose Nerone
 Apoderado

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

C Confidencial

Sebastián Goidentul
 Director Técnico

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

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.

Experiencia en estudios clínicos: pacientes pediátricos

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 a droga, AST grado 4 y ALT grado 3, que fueron consideradas serias.

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

Trastornos del Tejido Conectivo y Musculo-esqueléticos: rabdomiolisis

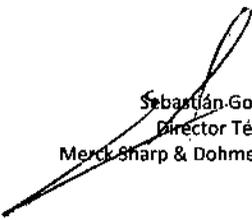
Trastornos del sistema nervioso: ataxia cerebelosa

Trastornos psiquiátricos: depresión (particularmente en pacientes con historia preexistente de enfermedades psiquiátricas), incluyendo ideación y conducta suicida.

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson, erupción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por su nombre en inglés)


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

C Confidencial


Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

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. Basándose en la información disponible, Raltegravir parece ser bien tolerado a dosis mayores de 800 mg b.i.d. y cuando es administrado con drogas que aumentan la exposición a 50-70% (como tenofovir y atazanavir). Raltegravir tiene un amplio margen terapéutico; por lo tanto el potencial de toxicidad como resultado de sobredosis es limitado. 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 Comprimidos recubiertos de 400 mg se presentan en envases conteniendo 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos. **ISENTRESS Comprimidos masticables de 25 mg y 100 mg** se presentan en envases conteniendo 60 comprimidos masticables.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

ISENTRESS Comprimidos recubiertos de 400 mg: Conservar a temperatura por debajo de los 30°C. Mantener en el envase cerrado.

ISENTRESS Comprimidos masticables de 25 mg y 100 mg: Conservar entre 20°C y 25°C. Excursiones permitidas entre 15 y 30 ° C. Conservar en envase original con la tapa del frasco bien cerrada. Mantener el disecante dentro del frasco para proteger el producto de la humedad.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

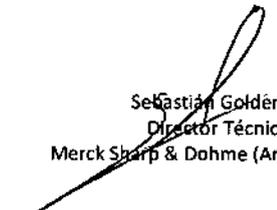
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA. INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.



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



Confidencial



Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.412

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul - Farmacéutico

Importado y comercializado por: **MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.**, Cazadores de Coquimbo
2857 4to Piso- Munro - Vicente López - Buenos Aires.

Fabricado por: **MERCK & Co. Inc.**, 2778 South East Side Highway Elkton, VA 22827 - Estados Unidos

WPC-MK0518-MF-102013

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

C **Confidencial**

Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE SOBRE ISENTRESS®

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 lo administre a ninguna otra persona.

¿Qué es ISENTRESS?

ISENTRESS se usa en combinación con otros productos medicinales antirretrovirales para tratar a adultos, adolescentes, y niños de 2 años y más, infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

ISENTRESS (*raltegravir*, MSD) contiene raltegravir como ingrediente activo.

- Cada comprimido recubierto de 400 mg contiene 400 mg de raltegravir como ingrediente activo.
- Cada comprimido masticable con sabor a naranja-banana de 100 mg, con muesca, contiene 100 mg de raltegravir como ingrediente activo.
- Cada comprimido masticable con sabor a naranja-banana de 25 mg, contiene 25 mg de raltegravir como ingrediente activo.

ISENTRESS actúa contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus que causa SIDA (síndrome de deficiencia inmunológica adquirida). ISENTRESS bloquea la integrasa del VIH, una enzima necesaria para que el VIH produzca más virus.

¿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.

Al ser utilizado con otros medicamentos anti-VIH, ISENTRESS puede reducir la cantidad de VIH en su sangre (denominada "carga viral") e incrementar la cantidad de células CD4 (células T). La disminución de la cantidad de VIH en sangre puede mantener sano su sistema inmunológico, y de ese modo ayudar a combatir la infección. ISENTRESS puede no tener estos efectos en todos los pacientes.

¿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.

¿Reduce ISENTRESS la probabilidad de transmitir el VIH a otras personas?

ISENTRESS no reduce la probabilidad de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual, compartiendo agujas, o estando expuesto a su sangre. 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. No vuelva a utilizar nunca las agujas, ni tampoco las comparta.



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

 **Confidencial**



Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



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

¿Qué es lo que debo saber antes de tomar ISENTRESS y durante el tratamiento?

Fenilcetonuria: Los comprimidos masticables de ISENTRESS contienen fenilalanina como parte del edulcorante artificial aspartamo. Dicho edulcorante artificial puede resultar dañino para personas con fenilcetonuria.

¿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?

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.

Uso en niños

Para niños de 12 años y mayores, está disponible ISENTRESS, 400 mg, comprimidos.
Para niños de 6 a 11 años, está disponible ISENTRESS 400 mg o comprimidos masticables.
Para niños de 2 a 5 años inclusive, está disponible ISENTRESS comprimidos masticables.
ISENTRESS no ha sido estudiado en niños de menos de 2 años.

Uso en el embarazo y la lactancia

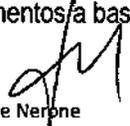
Asegúrese de informar a su médico de inmediato si está embarazada o puede estarlo, o si amamanta.
ISENTRESS no está recomendado para su utilización durante el embarazo o la lactancia.
ISENTRESS no ha sido estudiado en mujeres embarazadas.
Se recomienda a las mujeres infectada por el virus de inmunodeficiencia humana no amamantar a sus bebés ante la posibilidad de que se puedan infectar con el VIH a través de la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

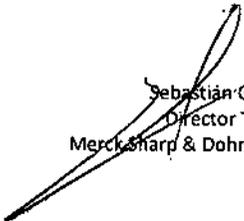
¿Puedo tomar ISENTRESS con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye:

- medicamentos bajo receta, incluidos
 - > los antiácidos. No se recomienda tomar ISENTRESS con ciertos antiácidos (los que contienen aluminio y/o magnesio). Hable con su médico sobre los otros antiácidos que puede tomar.
 - > rifamicina (un medicamento empleado para el tratamiento de ciertas infecciones como la tuberculosis).
- medicamentos de venta libre.
- suplementos a base de hierbas.


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

 **Confidencial**


Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

¿Puedo conducir u operar maquinaria mientras tomo ISENTRESS?

Se han producido efectos colaterales con ISENTRESS que pueden afectar su capacidad para conducir u operar maquinaria. Las respuestas individuales a ISENTRESS pueden variar.

¿Cómo debo tomar ISENTRESS?

Tome ISENTRESS exactamente como se lo recetó el médico.

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 el comprimido de 400 mg por los comprimidos masticables, como así tampoco suspenda la administración de ISENTRESS sin consultar primero con su médico.

Adultos

- Los adultos toman únicamente un comprimido de 400 mg por vez.

Niños y adolescentes

- Si su hijo toma ISENTRESS, el médico que lo atiende decidirá si debe tomar el comprimido de 400 mg o el comprimido masticable y la dosis correcta, según la edad y el peso de su hijo.
- El médico de su hijo le informará cuántos comprimidos debe tomar.
- El comprimido masticable de 100 mg tiene una ranura y se puede dividir en mitades iguales.
- No tome más de 300 mg de comprimido masticable dos veces por día.

Es muy importante que tome todos sus medicamentos anti-VIH tal como se los receten y a las horas del día que correspondan, eso puede ayudar a que actúan mejor. También con ello se reduce la probabilidad que los medicamentos que toma dejen de actuar contra el VIH (resistencia al medicamento).

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 tomarse 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.

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

Jose Nerone
Apoderado

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

C Confidencial

Sebastián Goldentul
Director Técnico

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

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

Tal como sucede con otros medicamentos, ISENTRESS puede causar efectos colaterales, si bien no todas las personas los sufren. En los estudios, los efectos colaterales generalmente fueron leves y no hicieron que los pacientes dejaran de tomar ISENTRESS. Los efectos colaterales informados en los pacientes fueron similares a los que se produjeron en pacientes tratados con un comprimido que no contenía ninguna medicación (un placebo). Los efectos colaterales más comunes son náuseas, cefalea, diarrea, cansancio, inflamación de las fosas nasales y la garganta, dificultades para dormir, infección del tracto respiratorio superior, tos, fiebre, bronquitis, dolor de espalda, y depresión. Además, para una paciente se informó cáncer de mama.

Además, durante la comercialización del medicamento, se informaron los siguientes efectos: depresión, ideación y actos suicidas, recuento bajo de plaquetas, torpeza y falta de coordinación, exantema con o sin aumento de algún tipo de glóbulos blancos, reacciones cutáneas severas, o insuficiencia hepática.

En algunos pacientes con infección avanzada por el VIH (SIDA), se pueden producir signos y síntomas de inflamación por infecciones oportunistas cuando se inicia un tratamiento antirretroviral de combinación. Informe a su médico de inmediato si nota cualquier síntoma de infección.

Tome contacto con su médico de inmediato si sufre dolores, sensibilidad, o debilidad muscular sin explicación mientras toma ISENTRESS.

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla un exantema. En algunos pacientes que tomaban ISENTRESS se informaron reacciones cutáneas y alérgicas severas y con peligro de vida.

Informe a su médico o farmacéutico si desarrolla cualquier efecto colateral inusual, o si cualquier efecto colateral conocido no desaparece o empeora.

¿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 del mes y el año que se observa a continuación de las letras V (o VTO) que figuran en el recipiente. Los dos primeros números indican el mes, los dos números finales indican el año.

¿Cómo debo conservar ISENTRESS?

ISENTRESS Comprimidos recubiertos de 400 mg: Conservar a temperatura por debajo de los 30°C. Mantener en el envase cerrado.

ISENTRESS Comprimidos masticables de 25 mg y 100 mg: Conservar entre 20°C y 25°C. Conservar en envase original con la tapa del frasco bien cerrada. Mantener el disecante dentro del frasco para proteger el producto de la humedad.

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

C Confidencial

Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



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

Mantenga ISENTRESS y todos sus medicamentos 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

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul - Farmacéutico

Fabricado por: MERCK & Co. Inc., 2778 South East Side Highway Elkton, VA 22827 – Estados Unidos

Importado y comercializado por: MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC., Cazadores de Coquimbo 2857 4to Piso- Munro - Vicente López - Buenos Aires.

¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?.....

WPPI-MK0518-MF-102013

Jose Verone
ApoDERado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.