



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **5 2 3 0**

BUENOS AIRES, **2 8 JUL 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-0010090-11-7 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 para la Especialidad Medicinal denominada ISENTRESS / RALTEGRAVIR, Forma farmacéutica y concentración: comprimidos recubiertos - 400mg, 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.

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

S
F



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 5230

Que a fojas 166 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ISENTRESS / RALTEGRAVIR, Forma farmacéutica y concentración: comprimidos recubiertos - 400mg, aprobada por Certificado N° 54.412 y Disposición N° 1282/08, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 68 a 133.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2982/10 los prospectos autorizados por las fojas 68 a 89, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

5
G
A



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 5 2 3 0

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.412 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010090-11-7

DISPOSICION N°

m.b.

5 2 3 0

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5230** 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., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ISENTRESS / RALTEGRAVIR, Forma farmacéutica y concentración: comprimidos recubiertos - 400mg

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. | Anexo de Disposición N° 2982/10.- | Prospectos de fojas 68 a 133, corresponde desglosar de fojas 68 a 89.- |

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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

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.....
28 JUL 2011

Expediente N° 1-0047-0000-010090-11-7

DISPOSICIÓN N°

m.b.

5 2 3 0


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





PROYECTO DE PROSPECTO

5 2 3 0

ISENTRESS®

RALTEGRAVIR, MSD

400 MG

Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

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 |
| Polietilénpolipropilenglicol (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,

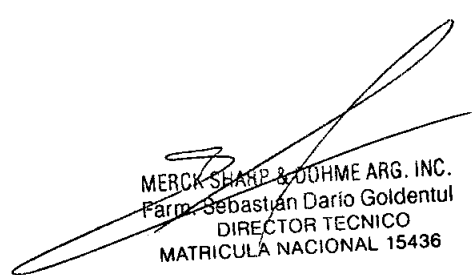
Polietilenglicol 3350, Talco, Óxido de

Hierro Rojo, Óxido de Hierro Negro)

* (Libre de fenol)

© Marca registrada de MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, NJ 08889, EE.UU.


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


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

5230

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.

DESCRIPCION Y FARMACOLOGIA CLINICA:

Mecanismo de acción

Raltegravir es una droga antiviral contra el HIV-1.

Farmacodinamia

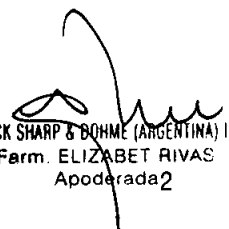
En un estudio en monoterapia, raltegravir (a dosis de 400 mg dos veces por día) demostró poseer una actividad antiviral rápida con una reducción promedio de la carga viral de 1,66 log₁₀ copias /ml al Día 10.

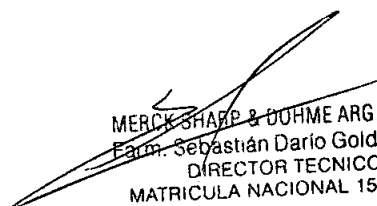
En los Protocolos 005, 018 y 019, las respuestas antivirales resultaron similares entre los sujetos independientemente de la dosis.

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 1.600 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).




MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada2


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

Farmacocinética

5 2 3 0

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 1.600 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 1.600 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.

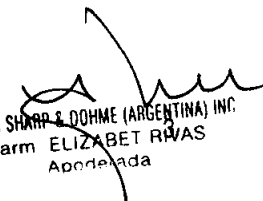
En sujetos que recibieron una dosis de 400 mg de raltegravir solamente dos veces al día las exposiciones a la droga se caracterizaron por una media geométrica del ABC_{0-12hs} de 14,3 $\mu M.h$ y una C_{12hs} de 142 nM.

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 gra-




MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RWAS
Aprobada


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



5230

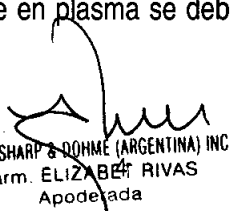
sa) no afectó la curva ABC del raltegravir en un grado clínicamente significativo, con un incremento del 13% respecto al ayuno. La C_{12hs} del raltegravir fue 66% mayor y la C_{max} fue 5% mayor luego de la administración de alimentos con contenido graso moderado en comparación con el ayuno. La administración 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.

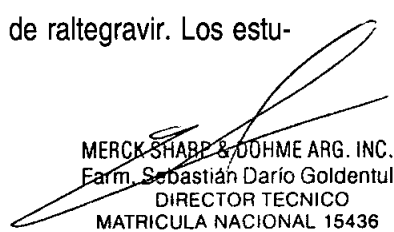
Distribución

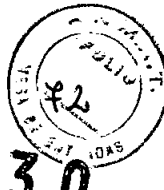
En el rango de concentración de 2 a 10 μM , la unión aproximada de raltegravir a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente 83%.

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 estu-


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABETH RIVAS
Apoderada


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



dios 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.

INDICACIONES:

ISENTRESS está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por HIV-1, en pacientes adultos.

Esta indicación se basa en los análisis de los niveles plasmáticos de RNA HIV-1 durante 48 semanas en tres estudios clínicos controlados doble ciego de **ISENTRESS**. Dos de estos estudios fueron conducidos en adultos en tratamiento clínico avanzado con 3 clases de antirretrovirales (NNRTI, NRTI, PI) y uno fue conducido en pacientes adultos naïve de tratamiento.

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

La seguridad y eficacia de **ISENTRESS** no ha sido establecida en pacientes pediátricos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

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 con alimentos o sin ellos. **ISENTRESS** se debe administrar en un régimen de combinación con otros agentes antirretrovirales.

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES :

Síndrome de Reconstitución Inmunológica

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIZAS
Apoderada

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



5230

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.

Interacciones medicamentosas

Se debe observar precaución al administrar **ISENTRESS** de manera simultánea con inductores potentes de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ejemplo, rifampicina), debido a la reducción de las concentraciones plasmáticas de raltegravir (Ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

Embarazo

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad en el desarrollo en conejos (a dosis de hasta 1.000 mg/kg/día) y en ratas (a dosis de hasta 600 mg/kg/día). 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 4,4 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 sobrevida 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 ma-

FA

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

terno a la hora y a las 24 horas posteriores a la dosis, respectivamente. En conejos, a una dosis materna de 1.000 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. Los estudios de toxicocinética demostraron transferencia placentaria del medicamento en ambas especies.

No existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconoce la seguridad de **ISENTRESS** en mujeres embarazadas. **ISENTRESS**, como otros agentes antirretrovirales no está recomendado para su utilización en el embarazo.

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 y efectividad no se han establecido en pacientes pediátricos de 16 años de edad y menores.




MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Aporetada


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



5 2 3 0

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.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de Raltegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

Raltegravir no inhibe ($IC_{50} > 100 \mu M$) 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 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 ($IC_{50} > 50 \mu M$) 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

GA

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

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

la farmacocinética de anticonceptivos hormonales, metadona, lamivudina , tenofovir, etravirina.

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 consiguiente, se debe ser cauteloso al administrar **ISENTRESS** simultáneamente con rifampicina u otro inductor potente de la UGT1A1 (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Se desconoce el impacto de otros inductores de enzimas metabolizadoras de drogas, tales como fenitoína y fenobarbital, sobre la UGT1A1. La co-administración de **ISENTRESS** con drogas que inhiben UGT1A1 puede incrementar los niveles plasmáticos de raltegravir.

En la tabla 1 se muestran las interacciones medicamentosas entre drogas seleccionadas.

Tabla 1: Interacciones medicamentosas entre drogas seleccionadas.

| Clase de droga concomitante: Nombre de la droga | Efecto sobre la concentración de raltegravir | Comentario clínico |
|--|---|--|
| 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. |





5230

| | | |
|-----------------------|---|--|
| 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 la dosis. |
| 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. |

De manera similar a la rifampicina, tripanavir/ ritonavir reduce las concentraciones plasmáticas de **ISENTRESS**. Sin embargo, aproximadamente 100 sujetos recibieron raltegravir en combinación con tripanavir/ritonavir en los Protocolos 018 y 019. Se observó una eficacia comparable en este subgrupo

Handwritten initials: F, b

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada 10

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



5230

en relación con los sujetos que no recibieron tripanavir/ritonavir. Sobre la base de estos datos, tripanavir/ ritonavir se puede administrar simultáneamente con **ISENTRESS** sin que se requiera el ajuste de la dosis de **ISENTRESS**.

Atazanavir, un inhibidor potente de la UGT1A1 y atazanavir/ ritonavir aumentan las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Sin embargo, el uso simultáneo de **ISENTRESS** con atazanavir/ ritonavir no dio como resultado una señal distintiva única de seguridad en el Protocolo 005 y en los Protocolos 018 y 019. Sobre la base de tales datos, atazanavir/ ritonavir se pueden administrar simultáneamente con **ISENTRESS** sin que se requiera el ajuste de la dosis de este último medicamento. La administración simultánea de **ISENTRESS** con otras drogas que inhiben a la UGT1A1 puede incrementar los niveles plasmáticos de raltegravir.

REACCIONES ADVERSAS:

Experiencia en ensayos clínicos

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.

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 300 mg, (N:281) versus efavirenz (EFV) 600 mg a la hora de acostarse en combinación con emtricitabina (+) tenofovir (N:282). Durante el tratamiento doble ciego,

Handwritten initials


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. EL ZABET RIVAS
Apoderada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



5 2 3 0

el seguimiento total para sujetos que recibían **ISENTRESS** 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir fue 247 paciente-años y 241 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 3% en sujetos que recibieron **ISENTRESS** + emtricitabina (+) tenofovir y del 6 % en sujetos que recibían efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir.

Las reacciones clínicas adversas a la droga listadas abajo fueron consideradas por los investigadores 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 ≥ 2 % de los sujetos naïve de tratamiento tratados con **ISENTRESS** y con un rango mayor de ocurrencia que efavirenz son presentadas en la tabla 2.

Tabla 2: Reacciones Adversas* de intensidad moderada a severa † con una ocurrencia ≥ 2 % de los sujetos adultos naïve de tratamiento tratados con ISENTRESS y con un rango mayor de ocurrencia que Efavirenz (48 semanas de análisis)

| 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 | 4 | 3 |
| * Incluye experiencias adversas consideradas por los investigadores como al menos posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con la droga. † La intensidad está definida por lo siguiente: 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. | | |

Reacciones adversas menos comunes

Handwritten initials

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS 12
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Las siguientes reacciones adversas a la droga ocurrieron en < 2 % de los sujetos que recibieron **ISENTRESS** + emtricitabina (+) tenofovir.

Estos eventos han sido incluidos debido a su seriedad, aumento de la frecuencia con **ISENTRESS** en comparación con efavirenz o la evaluación, realizada por el investigador, de la relación causal potencial.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: fatiga.

Trastornos psiquiátricos: sueños anormales.

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 3.

Tabla 3: Anomalías de laboratorio seleccionadas grado 2 a 4 reportadas en sujetos naïve en tratamiento.

| Parámetro de laboratorio (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) |
| Hematología | | | |
| Recuento absoluto de neutrófilos (10 ³ /µL) | | | |
| Grado 2 | 0.75 - 0.999 | 3 % | 3 % |
| Grado 3 | 0.50 - 0.749 | 1% | < 1% |
| Grado 4 | < 0.50 | < 1 % | 0% |
| Hemoglobina (gm/dL) | | | |
| Grado 2 | 7.5 - 8.4 | < 1 % | < 1 % |
| Grado 3 | 6.5 - 7.4 | < 1 % | < 1 % |

Handwritten initials: CH/S

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS 3
Apoderada

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

| | | | |
|---|------------------|------|-----|
| Grado 4 | < 6.5 | 0 % | 0 % |
| Recuento de plaquetas (10 ³ /μL) | | | |
| Grado 2 | 50 - 99.999 | 2% | 0% |
| Grado 3 | 25 - 49.999 | 0% | <1% |
| Grado 4 | < 25 | 0% | 0% |
| Química sérica | | | |
| Prueba de glucosa sérica en ayunas (no al azar (mg/dL)) | | | |
| Grado 2 | 126 - 250 | 2% | 3% |
| Grado 3 | 251 - 500 | <1 % | 0% |
| Grado 4 | > 500 | 0% | 0% |
| Bilirrubina sérica total | | | |
| Grado 2 | 1.6 - 2.5 x ULN | 4 % | 0% |
| Grado 3 | 2.6 - 5.0 x ULN | <1% | 0% |
| Grado 4 | > 5.0 x ULN | 0% | 0% |
| Aspartato amino transferasa sérica | | | |
| Grado 2 | 2.6 - 5.0 x ULN | 3% | 4% |
| Grado 3 | 5.1 - 10.0 x ULN | 1% | 1% |
| Grado 4 | > 10.0 x ULN | <1% | <1% |
| Alanina amino transferasa sérica | | | |
| Grado 2 | 2.6 - 5.0 x ULN | 4% | 6% |
| Grado 3 | 5.1 - 10.0 x ULN | <1% | 2% |
| Grado 4 | > 10.0 x ULN | <1% | <1% |
| Fosfatasa alcalina sérica | | | |
| Grado 2 | 2.6 - 5.0 x ULN | < 1% | 2% |
| Grado 3 | 5.1 - 10.0 x ULN | 0% | <1% |
| Grado 4 | > 10.0 x ULN | 0% | 0% |

ULN= Limite 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 tabla 4.

Tabla 4: Valores de lípidos, cambios medios desde la línea basal, Protocolo 021

| Parámetro de laboratorio | ISENTRESS 400 mg dos veces al día + Emtricitabina (+) Tenofovir N:281 | | | Efavirenz 600 mg al acostarse + Emtricitabina (+) Tenofovir N: 282 | | |
|--------------------------|--|------------------------------|---|---|------------------------------|---|
| | Media basal (mg/dL) | Media a la semana 48 (mg/dL) | Cambio medio (mg/dL) | Media basal (mg/dL) | Media a la semana 48 (mg/dL) | Cambio medio (mg/dL) |
| | | | Cambio de la línea basal a la semana 48 | | | Cambio de la línea basal a la semana 48 |

Handwritten initials: G/S



5 230

| | | | | | | |
|-------------------|-----|-----|----|-----|-----|----|
| Colesterol-LDL* | 97 | 103 | 6 | 92 | 108 | 16 |
| Colesterol-HDL* | 38 | 42 | 4 | 38 | 48 | 10 |
| Colesterol total* | 159 | 169 | 10 | 156 | 188 | 33 |
| Triglicéridos* | 125 | 122 | -3 | 136 | 174 | 37 |

* Ensayo de laboratorio en ayuna (no aleatorio)

Notas:

N = Número de sujetos en el grupo en tratamiento. El análisis se basa en todos los datos disponibles.

Si los sujetos inician o incrementan los agentes hipolipemiantes, los valores usados en los análisis son los últimos valores de lípidos disponibles previos al cambio en la terapia. Si los datos faltan por otras razones, los sujetos son censurados a partir de ese momento para el análisis.

A nivel basal, los agentes hipolipemiantes fueron usados en el 5% de los sujetos que recibían **ISENTRESS** y en el 3 % en el grupo de efavirenz. A través de las 48 semanas, los agentes hipolipemiantes fueron usados en el 6% de los sujetos que recibían **ISENTRESS** y en el 6 % 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 mediana de la terapia en estos estudios fue 48 semanas para sujetos que recibieron **ISENTRESS** y 38 semanas para los sujetos que recibieron placebo. El total de exposición a **ISENTRESS** fue 387 paciente-años versus 156 paciente-años en placebo. La tasa de discontinuación debido a eventos adversos fue del 2% en sujetos que recibieron **ISENTRESS** y 3 % en sujetos que recibieron placebo.

FA

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS 15
Apoderada

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

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 ≥ 2 % de los sujetos tratados con **ISENTRESS** y con un rango de exposición mayor comparado al placebo se presentan en la tabla 5.

Tabla 5: Reacciones Adversas* de intensidad moderada a severa[†] con una ocurrencia ≥ 2 en los sujetos adultos tratados con ISENTRESS y con un rango de exposición mayor comparado al placebo (Análisis de 48 semanas, rangos de incidencia de exposición)

| 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 | 3 | 1 |
| Trastornos gastrointestinales | | |
| Náusea | 2 | 1 |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | | |
| Astenia | 2 | 1 |
| Fatiga | 2 | 1 |

* Incluye experiencias adversas al menos posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas a las drogas.

[†] Las intensidades están definidas por lo siguiente: 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 tratamiento de grupo.

Reacciones adversas menos comunes

Las siguientes reacciones adversas a la droga ocurrieron en < 2 % de los sujetos que recibieron **ISENTRESS** + OBT.

Estos eventos han sido incluidos debido a su seriedad, aumento de la frecuencia con **ISENTRESS** comparado con placebo o la evaluación, realizada por el investigador, de la relación causal potencial.

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, gastritis.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada 16

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

Trastornos hepáticos: Hepatitis.

Trastornos en el sistema inmune: Hipersensibilidad.

Infecciones e infestaciones: herpes genital, herpes zoster.

Trastornos en el sistema nervioso: mareos.

Trastornos en el sistema renal y urinario: falla renal.

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 6.

Tabla 6: Anomalías de laboratorio seleccionadas de Grado 2 a 4 informadas en sujetos sometidos a tratamientos previos (Análisis de 48 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) |
| Hematología | | | |
| Recuento de neutrófilos absoluto (10 ³ /μL) | | | |
| Grado 2 | 0,75 - 0,999 | 3% | 5% |
| Grado 3 | 0,50 - 0,749 | 3% | 3% |
| Grado 4 | < 0,50 | 1% | <1% |
| Hemoglobina (g/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 (10 ³ /μL) | | | |
| Grado 2 | 50 - 99.999 | 3% | 5% |
| Grado 3 | 25 - 49.999 | 1% | <1% |
| Grado 4 | < 25 | 1% | <1% |
| Química sérica | | | |
| Prueba de glucosa sérica en ayunas (no al azar) (g/dL) | | | |
| Grado 2 | 126 - 250 | 8% | 5% |
| Grado 3 | 251 - 500 | 2% | 1% |
| Grado 4 | > 500 | 0% | 0% |
| Bilirrubina sérica total | | | |
| Grado 2 | 1,6 - 2,5 x ULN | 5% | 3% |

GA

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

5230

| | | | |
|--|-------------------|-----|-----|
| Grado 3 | 2,6 - 5,0 x ULN | 2% | 2% |
| Grado 4 | > 5,0 x ULN | 1% | 0% |
| Aspartato aminotransferasa sérica | | | |
| Grado 2 | 2,6 - 5,0 x ULN | 8% | 6% |
| Grado 3 | 5,1 - 10,0 x ULN | 3% | 3% |
| Grado 4 | > 10,0 x ULN | <1% | 1% |
| Alanina aminotransferasa sérica | | | |
| Grado 2 | 2,6 - 5,0 x ULN | 7% | 8% |
| Grado 3 | 5,1 - 10,0 x ULN | 3% | 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% |
| Prueba de la amilasa pancreática sérica | | | |
| Grado 2 | 1,6 - 2,0 x ULN | 2% | 1% |
| Grado 3 | 2,1 - 5,0 x ULN | 3% | 3% |
| Grado 4 | > 5,0 x ULN | <1% | 0% |
| Prueba de la lipasa sérica | | | |
| Grado 2 | 1,6 - 3,0 x ULN | 4% | 3% |
| Grado 3 | 3,1 - 5,0 x ULN | 1% | <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 | 3% | 3% |
| Grado 4 | ≥20,0 x ULN | 2% | 1% |

ULN= límite superior del rango normal

Eventos Adversos Seleccionados

Independientemente de la relación con la droga

Se reportaron casos de cáncer en sujetos sometidos a tratamientos previos que comenzaron a recibir **ISENTRESS** o placebo, ambos con OB T 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.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

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

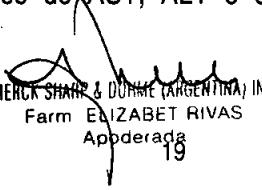
Se observaron anomalías de grado 2-4 en las concentraciones de la creatinín quinasa en sujetos tratados con **ISENTRESS** (ver la Tabla 6). Se informaron casos de miopatía y rbdomiólisis; sin embargo, se desconoce la relación entre el uso de **ISENTRESS** y dichos eventos. La droga se debe utilizar con precaución en pacientes con mayor riesgo de padecer miopatía o rbdomiólisis, tales como quienes reciban medicación concomitante conocida por provocar tales afecciones.

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. En el grupo que habían recibido tratamiento previo se produjeron anomalías de laboratorio de Grado 2 o mayores que representan un empeoramiento desde el nivel basal de los valores de AST, ALT o de bilirrubina total en 25%, 31% y 12%, respectivamente de los sujetos coinfectados tratados con **ISENTRESS**, en comparación con el 8%, 7% y 8% de todos los demás sujetos tratados con **ISENTRESS**. En los sujetos naïve de tratamiento, se produjeron anomalías de laboratorio de Grado 2 o mayores que representan un empeoramiento desde el nivel basal de los valores de AST, ALT o de bilirrubina total en 17%, 22% y 11%,

FS


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada
19


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

respectivamente, de los sujetos coinfectados tratados con **ISENTRESS**, en comparación con el 4%, 4% y 3% de todos los demás sujetos tratados con **ISENTRESS**.

Experiencias Post-Comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de **ISENTRESS**. Dado que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar con exactitud su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Trastornos en la sangre y el sistema linfático: trombocitopenia.

Trastornos del Tejido Conectivo y Musculoesqueléticos: Rabdomiolisis

Trastornos del sistema nervioso: ataxia cerebelosa

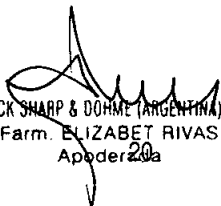
Trastornos psiquiátricos: ansiedad, depresión (particularmente en pacientes con historia preexistente de enfermedades psiquiátricas), incluyendo ideación y conducta suicida, paranoia;

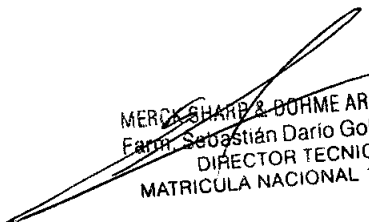
Trastornos en la piel y en tejido subcutáneos: rash, síndrome de Stevens- Johnson, rash asociado a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se dispone de información específica sobre el tratamiento por sobredosis de **ISENTRESS**. En Fase I se estudiaron dosis tan altas como 1.600 mg en dosis única y 800 mg dos veces por día en dosis múltiples, sin evidencias de toxicidad. En estudios Fase II/ III se administraron dosis ocasionales de 1.800 mg por día sin evidencias de toxicidad. Sobre la base de los datos disponibles, raltegravir parece resultar bien tolerado a dosis de hasta 800 mg b.i.d., y cuando se lo administra con medicamentos

ES


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoquera 20


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

5 2 3 0
POLIS
88
POSADAS

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

Restricted
Confidential
Limited access

que aumentan la exposición en 50 a 70% (como tenofovir y atazanavir). Raltegravir posee un margen terapéutico amplio. Por ello, el potencial de toxicidad como resultado de una 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

HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES:

ISENTRESS 400 mg se presentan en envases conteniendo 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

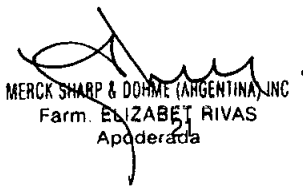
CONSERVAR A TEMPERATURA POR DEBAJO DE LOS 30°C.

MANTENER EL ENVASE CERRADO.

"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, CONTRAINDICA-

GH


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


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

CIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.

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.


Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Buenos Aires.

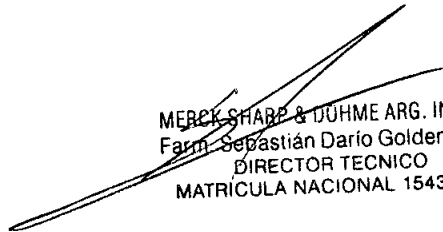
Fabricado por:

MERCK & Co. Inc.

2778 South East Side Highway
Elkton, VA 22827 – Estados Unidos

WPC-MK0518-T-052011


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm ELIZABET RIVAS
Apoderada


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

