



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN Nº 2583

BUENOS AIRES, 07 MAY 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002986-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ISENTRESS / RALTEGRAVIR, MSD, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg, aprobada por Certificado Nº 54.412.

5, 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.

9
G



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2583

Que a fojas 159 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, MSD, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg, 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° 1282/08 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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **2583**

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

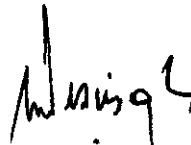
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002986-12-6

DISPOSICION N°

js

2583


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

0
4



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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°.....**2.5.8.3**..... 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, MSD, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 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.	Anexo de Disposición N° 5230/11.-	Prospectos de fs. 68 a 133, corresponde desglosar de fs. 68 a 89.-

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

SA

5

GA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Autorización N° 54.412 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....,del mes de.....**07..MAY..2012**.....

Expediente N° 1-0047-0000-002986-12-6

DISPOSICIÓN N°

2583

js


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

GA
D

PROYECTO DE PROSPECTO

ISENTRESS®

RALTEGRAVIR, MSD

400 MG

Comprimidos Recubiertos

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
Hidroxiopropilmetilcelulosa	43,44 mg
Polietilenglicol (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.

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.

4


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


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

Farmacodinamia

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

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

Efectos sobre el electrocardiograma

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

Farmacocinética

Adultos

Absorción

Raltegravir se absorbe a un T_{max} de aproximadamente 3 horas luego de la administración de la dosis en ayunas. El ABC y la C_{max} de raltegravir aumentan de manera proporcional a la dosis en el rango de dosis de 100 mg a 1600 mg. La C_{12hs} de raltegravir aumenta proporcionalmente a la dosis en el rango de dosis de 100 mg a 800 mg, y aumenta un poco menos que de manera proporcional en el rango de 100 mg a 1600 mg. Con dosificaciones de dos veces al día, la farmacocinética del estado estable se alcanza alrededor de los primeros 2 días. Hay muy poca 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 µM.h y una C_{12hs} de 142 nM.

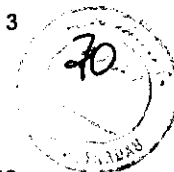
Se observó una variabilidad considerable en la farmacocinética de raltegravir. Para las C_{12hs} observadas en los Protocolos 018 y 019, el coeficiente de variación (CV) para la variabilidad entre sujetos fue de 212%, y el CV para la variabilidad en el mismo sujeto fue de 122%.

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

GA


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Apodaca MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Apodaca, Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



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 μ M, la unión aproximada de raltegravir a las proteínas plasmática 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 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 pedlátricos

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).

GH


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


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

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

Edad (rango de edad en años)	Formulación	Dosis	N†	Media geométrica (%CV) AUC _{0-12hs} (µM•hs)	Media geométrica (%CV) C _{12hs} (nM)
12 a 18	Comprimidos recubiertos	400 mg dos veces al día, de acuerdo al peso‡	11	15.7 (98%)	333 (78%)
6 a menores de 12	Comprimidos recubiertos	400 mg dos veces al día, para pacientes de ≥ 25 kg	11	15.8 (120%)	246 (221%)

† 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 la 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 farmacocinéticas de 103 sujetos sanos y 28 sujetos infectados con HIV-1 recibiendo Raltegravir en monoterapia con administración rápida. No se requiere de ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

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

Gf

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Apoderado
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

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).

Interacciones con drogas

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}
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)
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)
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 administra-	14	1.62 (1.12, 2.33)	1.27 (0.94, 1.71)	0.47 (0.36, 0.61)

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

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

4

73

		do con Rifampicina				
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 durante 96 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.

Pacientes pediátricos

ISENTRESS está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de infecciones con HIV-1 en niños y adolescentes de 6 años de edad y mayores (Ver Poblaciones especiales).

Esta indicación se basa en la evaluación de seguridad, tolerabilidad, 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Recomendaciones generales de dosificación:

- ISENTRESS comprimidos recubiertos puede ser administrado con o sin comida.
- Los comprimidos recubiertos de ISENTRESS se deben tragar enteros.
- 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

G

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

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

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 de 25 kg:** 1 comprimidos de 400 mg, administrado por vía oral, dos veces al día.

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 en piel severas, 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, incluídas las aminotransferasas hepáticas. Una demora en la interrupción del tratamiento de ISENTRESS o de otros agentes sospechosos después de la aparición del rash severo puede generar una reacción que ponga en peligro la vida.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica

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

4


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


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

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.

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 4,4 3 veces por encima de la exposición a la dosis recomendada en humanos), se observaron incrementos relacionados con el tratamiento respecto a los controles en la incidencia de costillas supernumerarias. Tanto en conejos como en ratas, no se observó ningún efecto relacionado con el tratamiento sobre la sobrevivencia embrionario-fetal ni sobre los pesos fetales.

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

Registro de Embarazos con Antirretrovirales

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

GH

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

Jose Nerone
Apoderado

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



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 6 años de edad y mayores. La seguridad y efectividad de ISENTRESS (comprimidos recubiertos) en niños menores a 6 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.

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 CYP3A4 in vitro. Por otra parte, in vitro, raltegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Un estudio de interacción medicamentosa de midalozam confirmó la baja propensión de raltegravir para alterar la farmacocinética de agentes metabolizados por la CYP3A4 in vivo, demostrando la falta de efecto de raltegravir sobre la farmacocinética de midazolam, un sustrato sensible a la CYP3A4. De manera similar, raltegravir no es un inhibidor ($IC_{50} > 50 \mu M$) de la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) sometida a prueba (UGT1A1, UGT2B7), y

4

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Abooderado

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.

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 fenitoina y fenobarbital, sobre la UGT1A1. La co-administración de ISENTRESS con drogas que inhiben UGT1A1 puede incrementar los niveles plasmáticos de raltegravir.

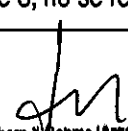
Todos los estudios de interacción se han llevado a cabo en adultos.

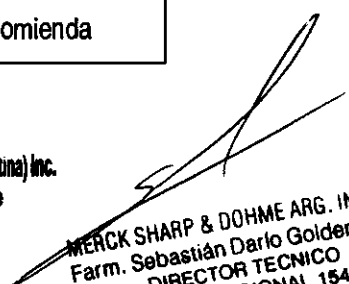
En la tabla 3 se muestran las interacciones medicamentosas entre drogas seleccionadas.

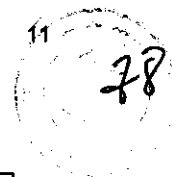
Tabla 3: Interacciones medicamentosas entre drogas seleccionadas en pacientes Adultos.

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



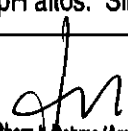

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Apoderado

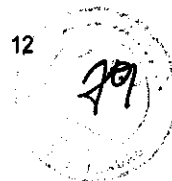

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



		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

Gf


 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436



		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.

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 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, el seguimiento total para sujetos que recibían ISENTRESS 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir fue 247 480 paciente-años y 244 463 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 4% en sujetos que recibieron ISENTRESS + emtricitabina (+) tenofovir y del 6 7% en sujetos que recibían efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir.

4

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



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 $\geq 2\%$ de los sujetos naïve de tratamiento tratados con ISENTRESS y con un rango mayor de ocurrencia que efavirenz son presentadas en la tabla 2-4.

Tabla 2 4: Reacciones Adversas* de intensidad moderada a severa † con una ocurrencia $\geq 2\%$ de los sujetos adultos naïve de tratamiento tratados con ISENTRESS y con un rango mayor de ocurrencia que Efavirenz (96 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 (incómodidad 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.		

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 5.

Tabla 5: 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)
Hematología			
Recuento absoluto de neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$)			

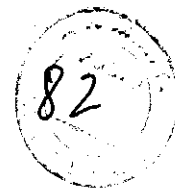
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

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

ff

Grado 2	0.75 - 0.999	3 %	4 %
Grado 3	0.50 - 0.749	2%	1%
Grado 4	< 0.50	< 1 %	<1 %
Hemoglobina (gm/dL)			
Grado 2	7.5 - 8.4	1 %	1 %
Grado 3	6.5 - 7.4	< 1 %	1 %
Grado 4	< 6.5	<1%	0 %
Recuento de plaquetas (10⁹/μL)			
Grado 2	50 - 99.999	2%	0%
Grado 3	25 - 49.999	<1 %	<1%
Grado 4	< 25	0%	0%
Química sérica			
Prueba de glucosa sérica en ayunas (no al azar (mg/dL))			
Grado 2	126 - 250	3%	4%
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			
Grado 3	2.6 - 5.0 x ULN	4%	5%
Grado 4	5.1 - 10.0 x ULN	2%	2%
	> 10.0 x ULN	%	<1%
Alanina amino transferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	6%	9%
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%	3%





Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	0%	<1%
Grado 4	> 10.0 x ULN	0%	<1%

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 6.

Tabla 6: Valores de lípidos, cambios medios desde la línea basal, Protocolo 021 Parámetro de laboratorio Término preferido	ISENTRESS 400 mg dos veces al día + Emtricitabina (+) Tenofovir N=281			Efavirenz 600 mg al acostarse + Emtricitabina (+) Tenofovir N= 282		
			Cambio de la línea basal a la semana 96			Cambio de la línea basal a la semana 96
	Media basal (mg/dL)	Media a la semana 96 (mg/dL)	Cambio medio (mg/dL)	Media basal (mg/dL)	Media a la semana 96 (mg/dL)	Cambio medio (mg/dL)
Colesterol-LDL*	96	103	7	93	115	21
Colesterol-HDL*	39	42	3	38	48	10
Colesterol total*	159	169	10	156	194	38
Triglicéridos*	125	121	4	137	177	40

* 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 séricos, 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 séricos fueron usados en el 5% de los sujetos que recibían

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

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

G

ISENTRESS y en el 3 % en el grupo de efavirenz. A través de las 96 semanas, los agentes hipolipemiantes séricos fueron usados en el 7% de los sujetos que recibían ISENTRESS y en el 9% 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 96 semanas para sujetos que recibieron ISENTRESS y 38 semanas para los sujetos que recibieron placebo. El total de exposición a ISENTRESS fue 708 paciente-años versus 244 paciente-años en placebo. La tasa de discontinuación debido a eventos adversos fue del 2 4% en sujetos que recibieron ISENTRESS y 5% en sujetos que recibieron placebo.

Las reacciones clínicas adversas a la droga fueron consideradas por los investigadores relacionadas causalmente a ISENTRESS + OBT o placebo + OBT. Las reacciones clínicas adversas a la droga de intensidad moderada a severa que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con ISENTRESS y con un rango de exposición mayor comparado al placebo se presentan en la tabla 7.

Tabla 7: Reacciones Adversas[†] de Intensidad moderada a severa[†] con una ocurrencia $\geq 2\%$ en los sujetos adultos previamente tratados, que reciben ISENTRESS y con un rango de exposición mayor comparado al placebo (Análisis de 96semanas, 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)[‡]

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

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

[Handwritten mark]

Desórdenes del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	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.		

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 8.

Tabla 8: Anomalías de laboratorio seleccionadas de Grado 2 a 4 informadas en sujetos sometidos a tratamientos previos (Análisis de 96 semanas). Parámetro de laboratorio Término de preferencia (Unidad)	Límite	Estudios randomizados Protocolo 018 y 019	
		ISENTRESS 400 mg dos veces por día + OBT (N= 462)	Placebo + OBT (N= 237)
Hematología			
Recuento de neutrófilos absoluto (10 ³ /μL)			
Grado 2	0,75 - 0,999	4%	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	10%	7%

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

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

4

Grado 3	251 - 500	3%	1%
Grado 4	> 500	0%	0%
Bilirrubina sérica total			
Grado 2	1,6 - 2,5 x ULN	6%	3%
Grado 3	2,6 - 5,0 x ULN	3%	2%
Grado 4	> 5,0 x ULN	1%	0%
Aspartato aminotransferasa sérica			
Grado 2	2,6 - 5,0 x ULN	9%	7%
Grado 3	5,1 - 10,0 x ULN	4%	3%
Grado 4	> 10,0 x ULN	1%	1%
Alanina aminotransferasa sérica			
Grado 2	2,6 - 5,0 x ULN	9%	9%
Grado 3	5,1 - 10,0 x ULN	4%	2%
Grado 4	> 10,0 x ULN	1%	2%
Fosfatasa alcalina sérica			
Grado 2	2,6 - 5,0 x ULN	2%	<1%
Grado 3	5,1 - 10,0 x ULN	<1%	1%
Grado 4	> 10,0 x ULN	1%	<1%
Prueba de la amilasa pancreática sérica			
Grado 2	1,6 - 2,0 x ULN	2%	1%
Grado 3	2,1 - 5,0 x ULN	4%	3%
Grado 4	> 5,0 x ULN	<1%	<1%
Prueba de la lipasa sérica			
Grado 2	1,6 - 3,0 x ULN	5%	4%
Grado 3	3,1 - 5,0 x ULN	2%	1%
Grado 4	> 5,0 x ULN	0%	0%
Creatina quinasa sérica			
Grado 2	6,0 - 9,9 x ULN	2%	2%
Grado 3	10,0 - 19,9 x ULN	4%	3%
Grado 4	≥ 20,0 x ULN	3%	1%

ULN= límite superior del rango normal

Reacciones adversas menos comunes observadas en estudios con pacientes naïve y pacientes previamente tratados

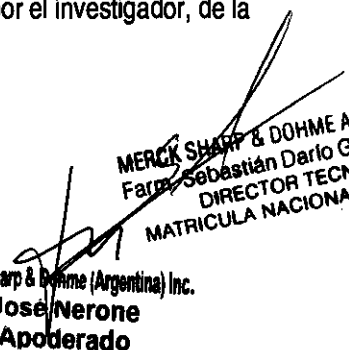
Las siguientes reacciones adversas a la droga ocurrieron en < 2 % de los sujetos naïve o que recibieron ISENTRESS en un régimen combinado.

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

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

Trastornos generales y del sitio de administración: fatiga, astenia.

Trastornos hepáticos: Hepatitis.


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

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



Trastornos en el sistema inmune: Hipersensibilidad.

Infecciones e infestaciones: herpes genital, herpes zoster.

Trastornos en el sistema nervioso: mareos.

Trastornos psiquiátricos: depresión (particularmente en sujetos con una historia pre-existente de enfermedad psiquiátrica), incluyendo ideación y comportamiento suicida

Trastornos en el sistema renal y urinario: nefrolitiasis, falla renal.

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 rhabdomiólisis. La droga se debe utilizar con precaución en pacientes con mayor riesgo de padecer miopatía o rhabdomiólisis, tales como quienes reciban medicación concomitante conocida por provocar tales afecciones.

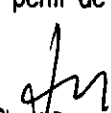
Aparecieron erupciones más comúnmente en pacientes que recibieron tratamiento anteriormente, recibiendo regímenes que contenían ISENTRESS + darunavir/ritonavir en comparación con sujetos que recibieron ISENTRESS sin darunavir/ritonavir o darunavir/ritonavir sin ISENTRESS. Sin embargo, la erupción que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

Pacientes con afecciones simultáneas

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

En los estudios clínicos controlados con placebo, doble ciego, randomizados, en sujetos que recibieron tratamiento previo (N:114/699 o 16%) y sujetos naïve de tratamiento (N: =34/563 o 6%), se permitió la incorporación de sujetos coinfectados en forma crónica activa (no aguda) con el virus de la hepatitis B y/o C condicionado a que las pruebas de funcionamiento hepático basales no excedieran 5 veces el límite superior del rango normal (ULN, según sus siglas en inglés). En términos generales, el perfil de seguridad de

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


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



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 29%, 34% y 13% respectivamente de los sujetos coinfectados tratados con ISENTRESS, en comparación con el 11%, 10% y 9% 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%, 28 % y 17% respectivamente, de los sujetos coinfectados tratados con ISENTRESS, en comparación con el 6%, 6% y 3% de todos los demás sujetos tratados con ISENTRESS.

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, frecuentemente, 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.

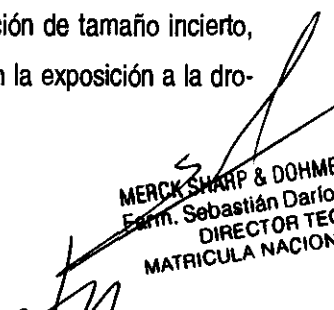
Un paciente experimentó anomalías de laboratorio relacionadas con a droga, AST grado 4 y ALT grado 3, que fueron consideradas serias.


Experiencias Post-Comercialización

Las siguientes reacciones adversas 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.

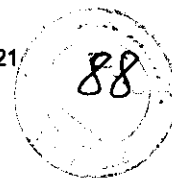
Trastornos en la sangre y el sistema linfático: trombocitopenia.

Trastornos gastrointestinales: diarrea.


MERCCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Escrib. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436


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

4



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

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;

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247; 0800-444-8694

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

PRESENTACIONES:


ISENTRESS 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.

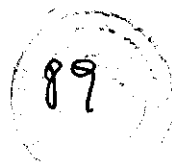
“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

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


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


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





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-092011

G


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


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