

ISENTRESS® 400 mg Tabletas
(Raltegravir)

I. CLASE TERAPÉUTICA

ISENTRESS (raltegravir) es un inhibidor activo de transferencia de hebra de integrasa de HIV en contra del Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV-1).

II. INDICACIONES

ISENTRESS está indicado para el tratamiento de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) en combinación con otros agentes antiretrovirales, en pacientes adultos.

III. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

ISENTRESS está disponible como una formulación de tabletas recubiertas de 400 mg.

ISENTRESS puede ser administrado con o sin comida.

ISENTRESS está diseñado para ser administrado en un régimen de combinación con otros agentes antiretrovirales.

Para el tratamiento de pacientes con infección por HIV-1, la dosificación de ISENTRESS es la siguiente:

Adultos: Una tableta de 400 mg dos veces al día, vía oral

IV. CONTRAINDICACIONES

ISENTRESS está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este medicamento. No se administre en pacientes menores de 16 años.

V. PRECAUCIONES

Reacciones de Hipersensibilidad y Severas en la Piel

Severas, se han reportado reacciones en la piel con potencial de amenaza a la vida y fatales en pacientes tomando ISENTRESS de manera concomitante con otras drogas asociadas con estas reacciones. Estas incluyen síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica. También se han reportado reacciones de hipersensibilidad, y estuvieron caracterizadas por exantema, hallazgos constitucionales y algunas veces disfunción de órgano, incluyendo falla hepática. Descontinúe ISENTRESS y otros agentes sospechosos de inmediato si se desarrollan signos o síntomas de reacciones severas en la piel o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a, exantema severo o exantema acompañado por fiebre, malestar en general, dolor en músculos o articulaciones, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia y angioedema). El status clínico incluyendo aminotransferasas hepáticas debería ser monitoreado y dar inicio a una terapia apropiada. El retraso en el cese del tratamiento de ISENTRESS u otros agentes sospechosos después del inicio del exantema severo puede resultar en una reacción de amenaza a la vida.

Interacciones Medicamentosas

La co-administración de ISENTRESS con antiácidos con aluminio y magnesio resultó en una reducción de los niveles de raltegravir en plasma. La co-administración de ISENTRESS con antiácidos con aluminio y/o magnesio no es recomendada (vea X. INTERACCIONES).

Debería tenerse cuidado cuando se co-administra ISENTRESS con inductores fuertes de glucuroniltransferasa difosfato uridina (UGT) 1A1 (por ejemplo, rifampicina) debido a la reducción en las concentraciones de raltegravir en plasma. (vea X. INTERACCIONES).

Síndrome de Reconstitución Inmune

Durante la fase inicial de tratamiento, los pacientes respondiendo a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas residuales o indolentes (por ejemplo, complejo *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y tuberculosis, o reactivación del virus de varicela zoster), lo cual puede requerir evaluación adicional y tratamiento.

También se han reportado desórdenes autoinmunes (como enfermedad de Graves) ocurriendo en el esquema de reconstitución inmune; sin embargo, el momento reportado de inicio es más variable y estos eventos pueden ocurrir varios meses después del inicio del tratamiento.

No tome la medicación durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia o durante la lactancia, a menos que una opinión médica respecto al balance riesgo – beneficio sea favorable.

Este producto no debería ser administrado en pacientes quienes sean intolerantes a la lactosa o galactosa.

Miopatía y rabdomiólisis

Se ha reportado miopatía y rabdomiólisis; sin embargo, la relación de ISENTRESS con estos eventos no se conoce. Utilizar con precaución en pacientes que han tenido miopatía o rabdomiólisis en el pasado o que tienen problemas de predisposición, incluidos otros medicamentos asociados con estas condiciones (ver sección X. INTERACCIONES).

Insuficiencia hepática

La seguridad y la eficacia de ISENTRESS no se han establecido en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes graves. Por lo tanto, ISENTRESS debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica, tienen una mayor frecuencia de alteraciones de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deben ser monitoreados de acuerdo con la práctica estándar. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o interrupción del tratamiento.

Existen datos muy limitados sobre el uso de raltegravir en pacientes coinfectados con el VIH y el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC). Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con terapia antirretroviral combinada tienen un mayor riesgo de sufrir eventos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales.

VI. EMBARAZO

Se realizaron estudios de desarrollo de toxicidad en conejos (con dosis hasta 1000 mg/kg/día) y ratas (con dosis hasta 600 mg/kg/día). Las dosis más altas en estos estudios produjeron exposiciones sistémicas en estas especies aproximadamente 3 – 4 veces por encima de la exposición a la dosis humana recomendada. No se observaron cambios en el esqueleto, visceral o externos relacionados con el tratamiento en los conejos. Se vieron incrementos relacionados con el tratamiento sobre los controles en la incidencia de costillas supernumerarias en ratas a 600 mg/kg/día (exposiciones 4,4 veces por encima a la exposición a la dosis humana recomendada). Tanto en conejos como en ratas, no se observaron efectos relacionados con el tratamiento en la supervivencia embrionaria/ fetal o en los pesos fetales.

En ratas, a una dosis materna de 600 mg/kg/día, las concentraciones medias de la droga en el plasma fetal fueron aproximadamente 1,5 – 2,5 mayores al plasma materno en 1 hora y 24 horas posteriores a la dosis, respectivamente. En conejos, a una dosis materna de 1000 mg/kg/día, las concentraciones medias de la droga en el plasma fetal fueron aproximadamente 2% de la concentración media materna tanto en 1 como en 24 horas posteriores a la dosis. Los estudios toxicocinéticos demostraron transferencia placentaria de la droga en ambas especies.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas; por lo tanto, la seguridad de ISENTRESS en mujeres embarazadas no es conocida. ISENTRESS, como otros agentes antiretrovirales, no es recomendado para el uso en el embarazo.

Registro de Embarazo Antiretroviral

Para monitorear los resultados materno-fetal de pacientes embarazadas expuestas a ISENTRESS, se ha establecido un Registro de Embarazo Antiretroviral. Se anima a los médicos a registrar a las pacientes llamando al 910-256-0238 (en Estados Unidos; en Canadá llame al 1-800-258-4263).

VII. MADRES EN PERÍODO DE LACTANCIA

No se sabe si raltegravir es secretado en la leche 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 media de la droga en la leche fueron aproximadamente 3 veces mayores respecto al plasma materno. El amamantamiento no es recomendado mientras se toma ISENTRESS. En adición, se recomienda que las madres infectadas por HIV no amamenten a sus infantes para evitar el riesgo de transmisión postnatal de HIV.

VIII. USO EN ANCIANOS

Los estudios clínicos de ISENTRESS no incluyeron números suficientes de pacientes con edades entre 65 años y más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debería hacerse con cuidado, reflejando la mayor frecuencia de reducción en la función hepática, renal o cardíaca, y en la enfermedad concomitante u otra terapia con droga.

IX. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Raltegravir no es un sustrato de enzimas citocromo P450 (CYP) y no inhibe ($IC_{50} > 100 \mu M$) CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A *in vitro*. Más aún, *in vitro*, raltegravir no indujo CYP3A4. Un estudio de interacción medicamentosa con midazolam confirmó la baja propensión de raltegravir de alterar la farmacocinética de agentes metabolizados por CYP3A4 *in vivo* al demostrar una falta de efecto significativo de raltegravir en la farmacocinética de midazolam, un sustrato sensible de CYP3A4.

De manera similar, raltegravir no es un inhibidor ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las glucuronosiltransferasas UDP (UGTs) evaluadas (UGT1A1, UGT2B7), y raltegravir no inhibe el transporte mediado de P-glicoproteína. Basados en estos datos, no se espera que ISENTRESS afecte la farmacocinética de drogas que son sustratos de estas enzimas o P-glicoproteína (inhibidores de proteasa, NNRTIs, metadona, analgésicos opioides, estatinas, antimicóticos azoles, inhibidores de bomba de protón y agentes de disfunción erectil).

Basados en estudios *in vivo* e *in vitro*, raltegravir es eliminado principalmente por metabolismo por medio de una ruta de glucuronidación mediada por UGT1A1.

La co-administración de ISENTRESS con drogas que son inductores potentes de UGT1A1, como rifampicina (un inductor de numerosas enzimas metabolizando drogas), reduce las concentraciones de ISENTRESS en plasma. Debe tenerse cuidado cuando se co-administra ISENTRESS con rifampicina u otros inductores fuertes de UGT1A1 (vea V. PRECAUCIONES). El impacto de otros inductores potentes de enzimas metabolizando drogas, como fenitoína y fenobarbital, sobre UGT1A1 es desconocido. Otros inductores menos potentes (efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de St. John, pioglitazona) pueden ser usadas con la dosis recomendada de ISENTRESS.

La co-administración de ISENTRESS con drogas que son conocidas por ser inhibidores potentes de UGT1A1 (atazanavir) incrementa los niveles de ISENTRESS en plasma. Sin embargo, el grado del incremento es modesto y la terapia de combinación con estos inhibidores fue bien tolerado en los estudios clínicos, dado que no se requirió ajuste en la dosis.

La co-administración de ISENTRESS con antiácidos conteniendo metales con cationes divalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, resultando en una reducción de los niveles de raltegravir en plasma. Tomar un antiácido con aluminio y magnesio dentro de 6 horas a la administración de ISENTRESS reduce de manera significativa los niveles de raltegravir en plasma. Por lo tanto, la co-administración de ISENTRESS con antiácidos conteniendo aluminio y/o magnesio no es recomendada. La co-administración de ISENTRESS con un antiácido con carbonato de calcio redujo los niveles de raltegravir en plasma; sin embargo, esta interacción no es considerada como clínicamente significativa. Por lo tanto, cuando ISENTRESS es co-administrado con antiácidos conteniendo carbonato de calcio, no se recomienda el ajuste de la dosis.

La co-administración de ISENTRESS con drogas que son conocidas por incrementar el pH gástrico (omeprazol) puede incrementar los niveles de ISENTRESS en plasma basado en el incremento de la solubilidad de ISENTRESS a un pH más alto. En sujetos que recibieron ISENTRESS en combinación con inhibidores de bomba de protón o bloqueadores H2 en los Protocolos 018 y 019, se observaron perfiles comparables en este subgrupo relativos a sujetos sin recibir inhibidores de bomba de protón o bloqueadores H2. Basados en estos datos, los inhibidores de bomba de protón y bloqueadores H2 pueden ser co-administrados con ISENTRESS sin ajuste de la dosis.

Efecto de Raltegravir en la Farmacocinética de Otros Agentes

En estudios de interacción medicamentosa, raltegravir no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de los siguientes: anticonceptivos hormonales, metadona, tenofovir, midazolam, lamivudina, etravirina, darunavir/ ritonavir y boceprevir. En un estudio de interacción medicamentosa de múltiples dosis, los valores de AUC de etinil estradiol y norelgestromina fueron 98% y 114%, respectivamente, cuando se co-administraron con raltegravir, en comparación a cuando se administraron sin raltegravir. En un estudio de interacción medicamentosa de múltiples dosis, el AUC de tenofovir y las concentraciones valle cuando se co-administró con raltegravir fueron 90% y 87% de los valores obtenidos con monoterapia de tenofovir. En otro estudio de interacción medicamentosa, el AUC de midazolam a partir de la co-administración fue 92% del valor obtenido con midazolam solo. En un estudio Fase II, la farmacocinética de lamivudina fue similar en pacientes recibiendo combinaciones con raltegravir versus efavirenz.

Efecto de Otros Agentes en la Farmacocinética de Raltegravir

En estudios de interacción medicamentosa, atazanavir, efavirenz, ritonavir, tenofovir, y tipranavir/ ritonavir no tuvieron un efecto en la farmacocinética de raltegravir. Rifampicina, el cual es un inductor fuerte de enzimas metabolizadoras de drogas, causó una reducción en los niveles valle de raltegravir.

Un antiácido con aluminio y magnesio redujo de manera significativa los niveles de raltegravir en plasma. La co-administración de ISENTRESS con antiácidos con aluminio y/o magnesio no es recomendada.

Todos los estudios de interacción fueron realizados en adultos. Los estudios de interacción se describen en detalle en la Tabla 3.

Tabla 3: Efecto de Otros Agentes en la Farmacocinética de Raltegravir en Adultos

Droga Coadministrada	Dosis de la Droga Coadministrada/ Esquema	Dosis de Raltegravir / Esquema	Proporción (90% Intervalo de Confianza) de Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir con/sin Droga Coadministrada; Sin Efecto = 1.00			
			n	C _{max}	AUC	C _{min}
Antiácido con hidróxido de aluminio y magnesio	20 mL dosis única dada con raltegravir	400 mg dos veces al día	25	0.56 (0.42, 0.73)	0.51 (0.40, 0.65)	0.37 (0.29, 0.48)
	20 mL dosis única dada 2 horas antes de raltegravir		23	0.49 (0.33, 0.71)	0.49 (0.35, 0.67)	0.44 (0.34, 0.55)
	20 mL dosis única dada 2 horas después de raltegravir		23	0.78 (0.53, 1.13)	0.70 (0.50, 0.96)	0.43 (0.34, 0.55)
	20 mL dosis única dada 6 horas antes de raltegravir		16	0.90 (0.58, 1.40)	0.87 (0.64, 1.18)	0.50 (0.39, 0.65)
	20 mL dosis única dada 6 horas después de raltegravir		16	0.90 (0.58, 1.41)	0.89 (0.64, 1.22)	0.51 (0.40, 0.64)
atazanavir	400 mg diarios	100 mg dosis única	10	1.53 (1.11, 2.12)	1.72 (1.47, 2.02)	1.95 (1.30, 2.92)
atazanavir/ ritonavir	300 mg/100 mg diarios	400 mg dos veces al día	10	1.24 (0.87, 1.77)	1.41 (1.12, 1.78)	1.77 (1.39, 2.25)
boceprevir	800 mg tres veces al día	400 mg dosis única	22	1.11 (0.91, 1.36)	1.04 (0.88, 1.22)	0.75 (0.45, 1.23)
antácido con carbonato de calcio	3000 mg dosis única	400 mg dos veces al día	24	0.48 (0.36, 0.63)	0.45 (0.35, 0.57)	0.68 (0.53, 0.87)
darunavir / ritonavir	600 mg/ 100 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	6	0.67 (0.33, 1.37)	0.71 (0.38, 1.33)	1.38 (0.16, 12.12)
efavirenz	600 mg diarios	400 mg dosis única	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	400 mg dos veces al	19	0.89 (0.68,	0.90 (0.68,	0.66 (0.34,

Droga Coadministrada	Dosis de la Droga Coadministrada/ Esquema	Dosis de Raltegravir / Esquema	Proporción (90% Intervalo de Confianza) de Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir con/sin Droga Coadministrada; Sin Efecto = 1.00			
			n	C _{max}	AUC	C _{min}
	día	día		1.15)	1.18)	1.26)
omeprazol	20 mg diarios	400 mg dosis única	14 (10 para AUC)	4.15 (2.82, 6.10)	3.12 (2.13, 4.56)	1.46 (1.10, 1.93)
rifampina	600 mg diarios	400 mg dosis única	9	0.62 (0.37, 1.04)	0.60 (0.39, 0.91)	0.39 (0.30, 0.51)
rifampina	600 mg diarios	800 mg dos veces al día	14	1.62* (1.12, 2.33)	1.27* (0.94, 1.71)	0.47* (0.36, 0.61)
ritonavir	100 mg dos veces al día	400 mg dosis única	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)

*Comparado con 400 mg dos veces al día administrado solo.

XI. EFECTOS SECUNDARIOS

ADULTOS

EXPERIENCIAS ADVERSAS EN PACIENTES CON EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO

La evaluación de seguridad de ISENTRESS en pacientes con experiencia en el tratamiento se basó en los datos de seguridad agrupados a partir de los estudios clínicos aleatorios P018 y P019 reportados usando la dosis recomendada de ISENTRESS 400 mg dos veces al día en combinación con terapia de base optimizada (OBT) en 462 pacientes, en comparación con 237 pacientes tomando placebo en combinación con OBT. Durante el tratamiento doble ciego, el seguimiento total fue de 1051 pacientes – años en el grupo recibiendo ISENTRESS 400 mg b.i.d. y 322 paciente – años en el grupo recibiendo placebo.

Para pacientes en el grupo recibiendo ISENTRESS 400 mg dos veces al día + OBT (media de seguimiento 118,7 semanas) y el grupo de comparación recibiendo placebo + OBT (media de seguimiento 71.0 weeks) en el análisis agrupado para los estudios P018 y P019, las experiencias clínicas adversas más comunmente reportadas (>10% en cualquiera de los grupos), de todas las intensidades y sin considerar la causalidad fueron: diarrea en 26.6% y 24.9%, nauseas en 13.6% y 16.0%, cefalea en 12.1% y 13.5%, nasofaringitis en 14.3% y 8.9%, fatiga en 12.1% y 5.9%, infección en el tracto respiratorio superior en 15.8% y 10.1%, bronquitis en 12.1% y 6.8%, pirexia en 9.7% y 13.9%, vómitos en 8.9% y 11.0% de los pacientes, respectivamente. En este análisis agrupado, las tasas de discontinuación de la terapia debido a experiencias adversas (clínicas y de laboratorio) fueron 4.5% en pacientes recibiendo ISENTRESS + OBT y 5.5% en pacientes recibiendo placebo + OBT.

Experiencias Adversas Relacionadas con la Droga

Las experiencias clínicas adversas listadas a continuación fueron consideradas por los investigadores como moderadas a severas en intensidad y relacionadas por causalidad con ISENTRESS o placebo solo o e combinación con OBT.

Las experiencias adversas clínicas relacionadas con la droga de intensidad moderada a severa ocurriendo en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con experiencia en el tratamiento, en cualquier grupo de tratamiento, se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Porcentaje de Pacientes con Experiencias Adversas Relacionadas con la Droga * de Intensidad Moderada a Severa ocurriendo en $\geq 2\%$ de los Pacientes Adultos con Experiencia en el Tratamiento en Cualquier Grupo de Tratamiento**

Sistema de Clase de Órgano, Término Preferente	Estudios Aleatorios P018 y P019	
	ISENTRESS 400 mg b.i.d. + OBT N = 462	Placebo + OBT N = 237
	Media de Seguimiento (semanas) 118.7 %	Media de seguimiento (semanas) 71.0 %
Desórdenes Gastrointestinales		
Diarrea	1.5	2.1
Desórdenes del Sistema Nervioso		
Cefalea	2.2	0.4
* Incluye experiencias adversas al menos posiblemente, probablemente o muy probablemente relacionadas con la droga		
**N = número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Las experiencias clínicas adversas relacionadas con la droga, ocurriendo en menos del 2% de los pacientes con experiencia en el tratamiento (n = 462) recibiendo ISENTRESS + OBT y de intensidad moderada a severa, se listan a continuación por Sistema de Clase de Órganos.

[Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), No común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)]

Desórdenes Cardíacos

No común: extrasístoles ventriculares

Desórdenes del Oído y Laberinto

No común: vértigo

Desórdenes del Ojo

No común: discapacidad visual

Desórdenes Gastrointestinales

Común: diarrea, náuseas

No común: dolor abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal superior, vómitos, constipación, molestia abdominal, dispepsia, flatulencia, gastritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, boca seca, eructos

Desórdenes Generales y Condiciones del Sitio de Administración

Común: *astenia, fatiga*

No común: *pirexia, escalofríos, edema facial, edema periférico*

Desórdenes Hepatobiliares

No común: *hepatitis*

Desórdenes del Sistema Inmune

No común: *hipersensibilidad a la droga*

Infecciones e Infestaciones

No común: *herpes simplex, herpes genital, gastroenteritis*

Investigaciones

No común: *incremento de peso, reducción de peso*

Desórdenes del Metabolismo y Nutrición

No común: *diabetes mellitus, dislipidemia, incremento del apetito, reducción del apetito*

Desórdenes Musculosqueléticos y de Tejido Conectivo

No común: *artralgia, mialgia, dolor en la espalda, dolor musculosquelético, osteoporosis, poliartritis*

Desórdenes del Sistema Nervioso

No común: *mareos, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea de tensión, temblores*

Desórdenes Psiquiátricos

No común: *depresión, insomnio, ansiedad*

Desórdenes Renales y urinarios

No común: *nefritis, nefrolitiasis, nocturia, falla renal, nefritis tubulointerstitial*

Desórdenes del Sistema Reproductivo y las Mamas

No común: *ginecomastia*

Desórdenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales

No común: *epistaxis*

Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo

No común: *lipodistrofia adquirida, exantema, hiperhidrosis, dermatitis acneiforme, eritema, lipohipertrofia, sudoración nocturna, exantema macular, exantema maculopapular, exantema prurítico, xeroderma, prurigo, lipoatrofia, prurito*

Eventos Serios

Las siguientes experiencias clínicas adversas relacionadas con la droga fueron reportadas en estudios clínicos: *gastritis, hepatitis, falla renal, herpes genital, sobredosis accidental.*

EXPERIENCIAS ADVERSAS EN EL TRATAMIENTO NÁIVE

La siguiente evaluación de seguridad de ISENTRESS en pacientes con tratamiento naïve se basó en el estudio aleatorio por controlador activo, doble ciego, en pacientes con tratamiento naïve, protocolo 021 (STARTMRK) con ISENTRESS 400 mg dos veces al día en combinación con una dosis fija de emtricitabina 200 mg (+) tenofovir 245 mg, (N = 281) versus efavirenz (EFV) 600 mg antes de ir a dormir en combinación con emtricitabina (+) tenofovir (N = 282). Durante el tratamiento doble ciego, el seguimiento total para pacientes con ISENTRESS 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir fue 1104 paciente – años y 1036 paciente – años para pacientes con efavirenz 600 mg antes de ir a dormir + emtricitabine (+) tenofovir.

Los números (%) de pacientes con experiencias clínicas adversas y con experiencias adversas relacionadas con la droga en el grupo recibiendo ISENTRESS, fueron menos frecuentes que en el grupo recibiendo efavirenz basados en los p-valores nominales (0.325 and <0.001, respectivamente). En este estudio, las tasas de discontinuación de la terapia debido a experiencias adversas (clínicas y de laboratorio) fueron de 5.0% en pacientes recibiendo ISENTRESS + emtricitabina (+) tenofovir y 10.0% en pacientes recibiendo efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir.

Para pacientes en el grupo recibiendo ISENTRESS 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir y el grupo recibiendo el comparador, efavirenz 600 mg antes de ir a dormir + emtricitabina (+) tenofovir, las experiencias clínicas adversas más frecuentemente reportadas (>10% en cualquier grupo), de todas las intensidades y sin considerar la causalidad, se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Porcentaje de Sujetos con las Experiencias Adversas Más Comúnmente Reportadas (>10%) con Todas las Intensidades^A y Sin Considerar la Causalidad, ocurriendo en Pacientes Adultos con Tratamiento Náive en Cualquier Grupo de Tratamiento

Sistema de Clase de Órgano, Experiencias Adversas	Estudio Aleatorio P021	
	ISENTRESS 400 mg b.i.d. + Emtricitabina (+) Tenofovir (n = 281) [†] %	Efavirenz 600 mg q.h.s. + Emtricitabina (+) Tenofovir (n = 282) [†] %
Desórdenes Gastrointestinales		
Diarrea	25.6	27.0
Nauseas	16.7	14.5
Vómitos	8.2	10.6
Desórdenes Generales y Condiciones del Sitio de Administración		
Fatiga	9.3	13.5
Pirexia	15.7	13.8
Infecciones e Infestaciones		
Influenza	11.7	13.5
Nasofaringitis	26.7	22.3
Infección del tracto respiratorio superior	21.4	20.2
Desórdenes Musculosqueléticos y de Tejido Conectivo		
Artralgia	8.5	11.7
Dolor en la Espalda	12.1	9.9
Desórdenes del Sistema Nervioso		

Mareos	16.4	38.3
Cefalea	26.0	28.4
Desórdenes Psiquiátricos		
Sueños anormales	8.2	13.1
Ansiedad	8.9	11.0
Depresión	10.3	11.7
Insomnio	15.7	14.9
Desórdenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales		
Tos	16.7	12.1
Desórdenes de la Piel y de Tejido Subcutáneo		
Exantema	7.8	13.8
*Las intensidades se definen de la siguiente manera: Leve (conocimiento del signo o síntoma, pero fácilmente tolerado); Moderado (molestia suficiente para causar interferencia con la actividad usual); Severa (incapacidad para realizar trabajo o actividad usual). †n=Número total de sujetos por grupo de tratamiento.		

Eventos CNS

En pacientes naïve al tratamiento (P021) las experiencias adversas en el sistema nervioso central (CNS), como fue medido por la proporción de pacientes con 1 o más síntomas CNS (descritos a continuación), fueron reportadas con menor frecuencia en el grupo recibiendo ISENTRESS + emtricitabina (+) tenofovir como se comparó con el grupo recibiendo efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir, $p < 0.001, < 0.001$ y < 0.001 para los eventos acumulativos hasta las Semanas 8, 48 y 96, respectivamente. En el grupo recibiendo ISENTRESS, el porcentaje de pacientes con 1 o más síntomas CNS fue 20.3% comparado con 52.1% en el grupo recibiendo efavirenz en la Semana 8, 26.3% comparado con 58.5% en la Semana 48 y 28.8% comparado con 60.6% en la Semana 96. Las experiencias adversas CNS para este análisis fueron mareos, insomnio, discapacidad en la concentración, somnolencia, depresión, pesadillas, estado de confusión, ideas suicidas, desorden del sistema nervioso, desorden psiquiátrico, sueños anormales, intento de suicidio, psicosis aguda, delirios, reducción del nivel de conciencia, alucinaciones, alucinaciones auditivas, suicidio completo y depresión importante.

Experiencias Adversas Relacionadas con el medicamento

Las reacciones clínicas adversas listadas a continuación fueron consideradas por los investigadores siendo de intensidad moderada a severa y con causalidad relacionada a ISENTRESS o efavirenz solo o en combinación con emtricitabina (+) tenofovir.

Las reacciones clínicas adversas relacionadas con la droga de intensidad moderada a severa, ocurriendo en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos naïve al tratamiento, en cualquier grupo de tratamiento, se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6: Porcentaje de Pacientes con Experiencias Adversas Relacionadas con la Droga* de Intensidad Moderada a Severa ocurriendo en $\geq 2\%$ de los Pacientes Adultos con Tratamiento Naïve * en Cualquier Grupo de Tratamiento**

Sistema de Clase de Órgano, Término Preferente	Estudio Aleatorio P021	
	ISENTRESS 400 mg b.i.d. + Emtricitabina (+) Tenofovir N = 281 %	Efavirenz 600 mg q.h.s. + Emtricitabina (+) Tenofovir N = 282 %

Desórdenes Gastrointestinales		
Diarrea	1.1	2.8
Nauseas	2.8	3.5
Desórdenes Generales y Condiciones del Sitio de Administración		
Fatiga	1.8	2.8
Desórdenes del Sistema Nervioso		
Mareos	1.8	6.4
Cefalea	3.9	5.0
Desórdenes Psiquiátricos		
Insomnio	3.6	3.9
Desórdenes de la Piel y de Tejido Conectivo		
Exantema	0.0	2.8
Exantema Maculo-Papular	0.0	2.5
* Incluye experiencias adversas al menos posiblemente, probablemente o muy probablemente relacionadas con la droga		
**N = número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Las experiencias clínicas adversas relacionadas con la droga, ocurriendo en menos del 2% de los pacientes con tratamiento naïve (n = 281) recibiendo ISENTRESS + emtricitabina (+) tenofovir y de intensidad moderada a severa, se listan a continuación por Sistema de Clase de Órgano.

[Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), No común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)]

Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático

No común: dolor en ganglio linfático, linfadenopatía

Desórdenes del Oído y Laberinto

No común: tinito, vértigo

Desórdenes Gastrointestinales

Común: diarrea, dolor abdominal

No común: vómitos, dolor abdominal superior, dispepsia, duodenitis erosiva, enfermedad de reflujo gastroesofágico, distensión abdominal

Desórdenes Generales y Condiciones del Sitio de Administración

Común: fatiga, astenia

No común: masa submandibular

Desórdenes Hepatobiliares

No común: hepatitis alcohólica

Desórdenes del Sistema Inmune

No común: síndrome de reconstitución inmune

Infecciones e Infestaciones

No común: herpes zoster, gastroenteritis, foliculitis, absceso de ganglio linfático

Desórdenes del Metabolismo y Nutrición

No común: reducción del apetito, hipercolesterolemia, desorden de grasa corporal

Desórdenes Musculosqueléticos y de Tejido Conectivo

No común: artritis, dolor en el cuello

Desórdenes del Sistema Nervioso

Común: mareos

No común: hipersomnio, somnolencia, discapacidad de la memoria

Desórdenes Psiquiátricos

Común: sueños anormales, pesadillas, depresión

No común: ansiedad, desorden mental, estado de confusión, depresión importante, intento de suicidio

Desórdenes Renales y Urinario

Común: nefrolitiasis

Desórdenes del Sistema Reproductivo y de las Mamas

No común: disfunción erectil

Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo

No común: acné, alopecia, lesión en la piel, lipoatrofia

Eventos Serios

Las siguientes experiencias adversas serias relacionadas con la droga fueron reportadas en el estudio clínico P021, en pacientes adultos naïve al tratamiento recibiendo ISENTRESS + emtricitabina (+) tenofovir: anemia, síndrome de reconstitución inmune, desorden mental, intento de suicidio y depresión.

EXPERIENCIAS ADVERSAS SELECCIONADAS - ADULTOS

Se observaron cánceres en pacientes con experiencia en el tratamiento, quienes iniciaron ISENTRESS o placebo, ambos con OBT, y pacientes naïve al tratamiento quienes iniciaron ISENTRESS o efavirenz, ambos con emtricitabina (+) tenofovir; varios fueron recurrentes. Los tipos y tasas de cánceres específicos fueron aquellos esperados en una población altamente inmunodeficiente (muchos tuvieron conteos de CD4+ por debajo de 50 células/ mm³ y la mayoría tuvo un diagnóstico previo de SIDA). El riesgo de desarrollar cáncer en estos estudios fue similar en el grupo recibiendo ISENTRESS y el grupo recibiendo el comparador.

Se observaron anomalías de laboratorio en creatina quinasa Grado 2 – 4 en sujetos tratados con ISENTRESS (vea Tabla 7). Se han reportado miopatía y rabdomiolisis. Use con cuidado en pacientes con incremento de riesgo de miopatía o rabdomiolisis, así como pacientes recibiendo mediciones concomitantes conocidas por causar estas condiciones.

El exantema ocurrió más comúnmente en pacientes con experiencia en el tratamiento recibiendo regímenes conteniendo ISENTRESS + darunavir comparado con pacientes recibiendo ISENTRESS sin darunavir o darunavir sin ISENTRESS. Sin embargo, esto fue considerado como relacionado con la droga ocurriendo a tasas similares para los tres grupos. Estos exantemas

fueron de severidad moderada y no limitaron la terapia; no hubo discontinuaciones debido a exantema. El exantema ocurrió menos comúnmente en pacientes naïve al tratamiento recibiendo ISENTRESS comparado con efavirenz, cada uno en combinación con emtricitabina (+) tenofovir.

Pacientes con Condiciones Co-existentes

Pacientes Co-infectados con virus de hepatitis B y/o hepatitis C

En estudios Fase III, los pacientes con experiencia en el tratamiento (N = 114/699 o 16%) y pacientes naïve al tratamiento (N = 34/563 ó 6%) con co-infección activa (pero no aguda) de hepatitis B y/o hepatitis C fueron permitidos en el enrolamiento si las pruebas de función hepática presentadas en la línea basal no excedieron 5 veces el límite superior normal. En general, el perfil de seguridad de ISENTRESS en pacientes con co-infección de hepatitis B y/o hepatitis C fue similar a aquel en pacientes sin co-infección de hepatitis B y/o hepatitis C, aunque las tasas de anomalías AST y ALT fueron de alguna manera mayores en el subgrupo con coinfección de hepatitis B y/o hepatitis C para ambos grupos de tratamiento.

XII. HALLAZGOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Anormalidades de Laboratorio

Los porcentajes de pacientes adultos con experiencia en el tratamiento recibiendo ISENTRESS 400 mg dos veces al día o placebo (ambos con OBT), en P018 y P019 con anomalías de laboratorio Grado 2 a 4, que representan un empeoramiento en el Grado a partir de la línea basal, se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas Grado 2 a 4 Reportadas en Pacientes con Experiencia en el Tratamiento

Parámetro de Laboratorio	Término Preferente (Unidad)	Límite	Estudios Aleatorios P018 y P019	
			ISENTRESS 400 mg b.i.d. + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Química de la Sangre				
Prueba de Glucosa en Suero en Ayunas (no aleatorio) (mg/dL)				
Grado 2		126 – 250	11.3%	7.5%
Grado 3		251 – 500	2.9%	1.3%
Grado 4		>500	0.0%	0.0%
Bilirrubina total en suero				
Grado 2		1.6 - 2.5 x ULN	5.6%	3.0%
Grado 3		2.6 - 5.0 x ULN	3.0%	2.5%
Grado 4		>5.0 x ULN	0.9%	0.0%
Aminotransferasa aspartato en suero				
Grado 2		2.6 - 5.0 x ULN	9.5%	8.5%
Grado 3		5.1 - 10.0 x ULN	4.3%	3.0%
Grado 4		>10.0 x ULN	0.7%	1.3%
Aminotransferasa alanina en suero				

Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	10.8%	9.7%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	4.8%	2.5%
Grado 4	>10.0 x ULN	1.3%	1.7%
Fosfatasa alcalina en suero			
Grade 2	2.6 - 5.0 x ULN	2.2%	0.4%
Grade 3	5.1 - 10.0 x ULN	0.4%	1.3%
Grade 4	>10.0 x ULN	0.7%	0.4%
Creatina quinasa en suero			
Grade 2	6.0 - 9.9 x ULN	2.6%	2.1%
Grade 3	10.0 - 19.9 x ULN	4.1%	2.5%
Grade 4	≥20.0 x ULN	3.0%	1.3%
ULN = Límite Superior del Rango Normal			

Los porcentajes de pacientes adultos naïve al tratamiento recibiendo ISENTRESS 400 mg dos veces al día o efavirenz (ambos con emtricitabina (+) tenofovir), en P021 con anomalías de laboratorio seleccionadas Grado 2 a 4, que representan un empeoramiento del Grado a partir de la línea basal, se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas Grado 2 a 4 Reportadas en Pacientes Naïve al Tratamiento

Estudio Aleatorio P021				
Parámetro de Laboratorio Término Preferente (Unidad)	ISENTRESS 400 mg b.i.d. + Emtricitabina (+) Tenofovir (N = 281)		Efavirenz 600 mg q.h.s. + Emtricitabina (+) Tenofovir (N = 282)	
	Límite			
Química de la Sangre				
Prueba de glucosa en suero en ayunas (no aleatorio) (mg/dL)				
Grado 2	126 – 250	6.6%	6.0%	
Grado 3	251 – 500	1.8%	0.8%	
Grado 4	>500	0.0%	0.0%	
Bilirrubina total en suero				
Grado 2	1.6 - 2.5 x ULN	4.6%	0.4%	
Grado 3	2.6 - 5.0 x ULN	0.7%	0.0%	
Grado 4	>5.0 x ULN	0.4%	0.0%	
Aminotransferasa aspartato en suero				
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	7.5%	10.4%	
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	4.6%	2.9%	
Grado 4	>10.0 x ULN	1.1%	0.4%	
Aminotransferasa alanina en suero				
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	11.0%	11.8%	
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	1.8%	2.2%	
Grado 4	>10.0 x ULN	1.8%	0.7%	
Fosfatasa alcalina en suero				
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	1.1%	3.2%	
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	0.0%	0.7%	
Grado 4	>10.0 x ULN	0.4%	0.4%	
ULN = Límite Superior del Rango Normal				

Lípidos, Cambio desde la Línea Basal

Para P021, los cambios en lípidos en ayunas desde la línea basal se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: P021 Valores de Lípidos, Cambio desde la Línea Basal en Lípidos en Suero en la Semana 240

Parámetro de Laboratorio Término Preferente (Unidad)	ISENTRESS 400 mg b.i.d. N =207		Efavirenz 600 mg q.h.s. N = 187	
		Cambio desde la Línea Basal a la Semana 240		Cambio desde la Línea Basal a la Semana 240
	Media en la Línea Basal	Cambio Promedio (95% CI) †	Media en la Línea Basal	Cambio Promedio (95% CI) †

Colesterol total (mg/dL) [†]	158.8	16.0 (11.5, 20.6)	157.1	44.0 (37.7, 50.4)
Colesterol HDL (mg/dL) [‡]	37.9	5.7 (4.3, 6.9)	38.4	12.6 (10.9, 14.4)
Colesterol LDL (mg/dL) [‡]	96.2	9.92 (6.1, 13.8)	92.5	25.4 (20.1, 30.7)
Triglicéridos (mg/dL) [‡]	128.3	1.5 (-9.9, 13.0)	140.6	37.3 (14.3, 60.2)
Total: Razón HDL-C	4.4	-0.2 (-0.4, -0.1)	4.4	0.1 (-0.3, 0.2)
No HDL-C (mg/dL)	121.0	10.3 (6.13, 14.6)	118.7	31.4 (25.1, 37.7)
<p>[†]Los ICs de 95% dentro del grupo se basaron en una distribución t. [‡]Pruebas de laboratorio en ayunas (no aleatorio) en la semana 240. Notas: ISENRESS y efavirenz fueron administrados con emtricitabina (+) tenofovir. N = número total de sujetos por grupo de tratamiento con al menos un resultado de lípidos disponible. El análisis se basó en los datos disponibles. P ≤ 0.001 para comparación de ISENTRESS vs. Efavirenz, excepto razón HDL-C total (p-valor = 0.061) y Triglicéridos (p-valor = 0.004). Se aplicó la aproximación de Última Observación Llevada hacia adelante (LOCF) para los datos faltantes cuando la falta se debió a incremento en lípidos (uso de terapia de rescate).</p>				

XIII. SOBREDOSIS

No hay información específica sobre el tratamiento de sobredosis con ISENTRESS. Las dosis tan altas como 1600 mg en dosis única y 800 mg b.i.d. en dosis múltiples fueron estudiadas en Fase I sin evidencia de toxicidad. Dosis ocasionales de 1800 mg por día fueron administradas en estudios Fase II/ III sin evidencia de toxicidad. Basados en los datos disponibles, raltegravir parece ser bien tolerado a dosis hasta 800 mg b.i.d. y cuando se administró con otras drogas que incrementaron la exposición en 50 – 70% (tenofovir y atazanavir). Raltegravir tiene un margen terapéutico amplio; por lo que el potencial de toxicidad como un resultado de sobredosis es limitado.

En el evento de una sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo standard; es decir, remoción del material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear monitoreo clínico (incluyendo la obtención de un electrocardiograma) e instituir terapia de apoyo, de ser requerido. El grado en el cual ISENTRESS puede ser dializado se desconoce.

XIV. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

400 mg Tabletas recubiertas

Almacene a 30°C (86°F) o por debajo.

XV. INFORMACIÓN LOCAL

Isentress 400mg Tabletas E.F. 37.631/15



J-30623432-2