

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**ISENTRESS**  
**(raltegravir)**  
**Comprimidos**

**I. CLASE TERAPÉUTICA**

ISENTRESS (raltegravir) es un inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa que es activo frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

**Código ATC:** J05AX08

**Clasificación:** Otros antivirales

**II. INDICACIONES**

ISENTRESS está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

**III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

ISENTRESS se debe utilizar en un régimen combinado con otros agentes antirretrovirales

ISENTRESS se puede administrar con o sin alimentos.

ISENTRESS está disponible en las siguientes presentaciones:

Comprimidos recubiertos de 600 mg para una toma diaria.

Comprimidos recubiertos de 400 mg para dos tomas diarias.

Debido a que las formulaciones tienen diferentes perfiles farmacocinéticos, no sustituya comprimidos recubiertos de 600 mg por comprimidos de 400 mg con el fin de crear la dosis diaria de 1200 mg.

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

**Adultos:**

<b>Recomendaciones de dosificación para ISENTRESS en adultos con una infección VIH 1</b>	
<b>Población</b>	<b>Dosis recomendada</b>
Pacientes sin tratamiento previo o pacientes que han suprimido virológicamente un régimen inicial de ISENTRESS de 400 mg dos veces al día	*1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día o 400 mg dos veces al día
Pacientes con tratamiento previo	400 mg dos veces al día

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

\*No substituir el comprimido de 400 mg por el de 600 mg con el fin de crear una dosis diaria de 1200 mg.

**Pacientes pediátricos:**

<b>Recomendaciones de dosificación para ISENTRESS en pacientes pediátricos</b>	
<b>Población</b>	<b>Dosis recomendada</b>
Si pesa al menos 40 kg, y, además <ul style="list-style-type: none"> <li>• es un paciente sin tratamiento previo o</li> <li>• es un paciente que ha suprimido virológicamente un régimen inicial de 400 mg de ISENTRESS dos veces al día</li> </ul>	*1200 mg (2x600 mg) una vez al día o 400 mg dos veces al día (Tabla 1)
Si pesa al menos 25 kg, y es capaz de tragar un comprimido	400 mg dos veces al día  Tabla 1

\*No substituir el comprimido de 400 mg por el de 600 mg con el fin de crear una dosis diaria de 1200 mg.

#### IV. CONTRAINDICACIONES

ISENTRESS está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad **al principio activo o** a algunos de los **excipientes** de este medicamento.

#### V. PRECAUCIONES

##### **Generales**

**Se debe advertir a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por el VIH y que no se ha demostrado que evite la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sanguíneo. A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Raltegravir tiene una barrera genética a la resistencia relativamente baja. Por consiguiente, siempre que sea posible, raltegravir se debe administrar con otros dos antirretrovirales activos para reducir al mínimo el potencial de fracaso virológico y el desarrollo de resistencia.

En pacientes no tratados previamente, los datos del estudio clínico sobre el uso de raltegravir están limitados al uso en combinación con dos inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI) (emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato).

**Depresión**

Se ha notificado depresión, incluyendo ideas y conductas suicidas, especialmente en pacientes con antecedentes preexistentes de depresión o enfermedad mental. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes preexistentes de depresión o enfermedad mental.

**Insuficiencia hepática**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, raltegravir se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida la hepatitis crónica, tienen una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral de combinación y se deben controlar de acuerdo con la práctica convencional. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o la suspensión del tratamiento.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con tratamiento antirretroviral de combinación presentan un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Osteonecrosis**

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluido el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunosupresión grave, el aumento del índice de masa corporal), se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección por el VIH avanzada y/o exposición a largo plazo al tratamiento antirretroviral de combinación. Se debe advertir a los pacientes que acudan al médico si desarrollan molestias y dolor articular, rigidez articular o dificultad de movimiento.

**Síndrome de reconstitución inmune**

En los pacientes infectados por el VIH con inmunodeficiencia grave en el momento de la instauración del tratamiento antirretroviral de combinación (TARC) se puede producir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales, la cual puede causar trastornos clínicos graves o agravar los síntomas. Habitualmente, dichas reacciones se observan en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focales y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (antes conocido como *Pneumocystis carinii*). Se deben evaluar todos los síntomas inflamatorios y se debe instaurar un tratamiento cuando sea necesario.

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

*Reacciones cutáneas graves y de hipersensibilidad*

Se han notificado reacciones cutáneas graves, potencialmente mortales y mortales en pacientes tratados con ISENTRESS, concomitantemente con otros medicamentos asociados con estas reacciones. Estas incluyen casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad caracterizadas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

por erupciones cutáneas, síntomas generales y, a veces, disfunción orgánica, incluyendo falla hepática.

Interrumpa inmediatamente ISENTRESS y otros agentes sospechosos si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas graves o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, aunque no se limita a, erupción cutánea grave o erupción cutánea acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Se debe monitorizar el estado clínico, incluyendo transaminasas hepáticas y se debe iniciar un tratamiento apropiado. La demora en la interrupción del tratamiento con ISENTRESS u otros agentes sospechosos, después de la aparición de erupción cutánea grave, puede desencadenar una reacción potencialmente mortal.

*Interacciones medicamentosas*

*Antiácidos*

El uso concomitante de ISENTRESS 400 mg dos veces al día con antiácidos que contienen aluminio y magnesio redujo los niveles plasmáticos de raltegravir. No se recomienda el uso concomitante de ISENTRESS 400 mg dos veces al día con antiácidos que contienen aluminio o magnesio (ver X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

La coadministración de ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día junto con antiácidos que contengan carbonato de calcio y aluminio/magnesio, dio lugar a una disminución de los niveles plasmáticos raltegravir, por consiguiente, no se recomienda la coadministración (Ver X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

*Atazanavir*

La coadministración de ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día junto con atazanavir, dio lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de raltegravir, por consiguiente, no se recomienda la coadministración (Ver X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

*Tipranavir/ritonavir*

La coadministración de ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día junto con tipranavir/ritonavir, podría dar lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir, por consiguiente, no se recomienda la coadministración (Ver X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Fuertes inductores de enzimas metabolizadoras de fármacos

ISENTRESS debe usarse con precaución cuando se administre concomitantemente con inductores potentes de la uridin difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ej. rifampicina) debido a que reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir (ver X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

No se han estudiado los inductores potentes de las enzimas que metabolizan fármacos (por ejemplo, **rifampicina** junto con ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, pero podría resultar en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir; por consiguiente,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

no se recomienda la coadministración. **Durante la coadministración de raltegravir con rifampicina, se recomienda una dosis mayor de 800 mg con Isentress 400 mg (2 x 400 mg) dos veces al día** (Ver X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

*Síndrome de reconstitución inmune*

Durante la fase inicial del tratamiento, los pacientes que responden a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas residuales o asintomáticas (tales como complejo *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, y tuberculosis, o reactivación del virus de la varicela zóster), los cuales puede requerir de una mayor evaluación y tratamiento.

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunes (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

**Miopatía y rabdomiólisis**

**Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis. Utilizar con precaución en pacientes que hayan tenido en el pasado miopatía o rabdomiólisis o que tengan cualquier factor desencadenante, incluyendo otros medicamentos asociados a estas enfermedades**

**Erupción cutánea**

**La aparición de erupción cutánea se produjo con más frecuencia en pacientes tratados previamente con regímenes que contenían raltegravir y darunavir en comparación con los pacientes que recibían raltegravir sin darunavir o darunavir sin raltegravir**

***Lactosa***

ISENTRESS comprimidos recubiertos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**VI. EMBARAZO**

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas; por lo tanto, se desconoce la seguridad de ISENTRESS en mujeres embarazadas. Al igual que otros agentes antirretrovirales, no se recomienda el uso de ISENTRESS durante el embarazo.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad relacionada con el desarrollo en conejos (a dosis de hasta 1,000 mg/kg/día) y ratas (a dosis máximas de 600 mg/kg/día). Las dosis más altas en estos estudios produjeron en estas especies exposiciones sistémicas de aproximadamente 3 a 4 veces por encima de la exposición a la dosis recomendada para seres humanos. No se observaron cambios externos, viscerales ni esqueléticos relacionados con el tratamiento en los conejos. Se apreciaron aumentos relacionados con el tratamiento sobre los controles en la incidencia de costillas supernumerarias en ratas a dosis de 600 mg/kg/día (exposiciones de 4.4 veces por encima de la exposición a la dosis recomendada para seres humanos). Tanto en los conejos como en las ratas, no se observaron efectos relacionados con el tratamiento en la supervivencia embrionaria/fetal o pesos fetales.

En las ratas, a una dosis materna de 600 mg/kg/día, las concentraciones medias del medicamento en el plasma fetal fueron de aproximadamente 1.5 a 2.5 veces mayores que en el plasma materno 1 hora y 24 horas después de la dosis, respectivamente. En los conejos, a una dosis materna de 1,000 mg/kg/día, las concentraciones medias del medicamento en el plasma fetal fueron de aproximadamente el 2% de la concentración media materna tanto 1 como 24 horas después de la dosis. Estudios toxicocinéticos demostraron transferencia placentaria del medicamento en ambas especies.

#### *Registro de embarazos de las pacientes tratadas con antirretrovirales*

Para vigilar los resultados de la madre y el feto en pacientes a las que se les ha administrado ISENTRESS durante el embarazo, se ha creado un Registro de embarazos de las pacientes tratadas con antirretrovirales. Se recomienda que los médicos incluyan a las pacientes en este registro.

## VII. LACTANCIA

Se desconoce si raltegravir se excreta en la leche materna. No obstante, raltegravir se excreta en la leche de ratas en período de lactancia. En ratas, con una dosis materna de 600 mg/kg/día, las concentraciones medias del principio activo en la leche fueron aproximadamente 3 veces mayores que las observadas en el plasma de la madre. No se recomienda la lactancia materna mientras se esté tomando ISENTRESS. Además, se recomienda que las madres infectadas por el VIH no amamenten a sus hijos para evitar el riesgo de la transmisión postnatal del VIH.

## VIII. USO PEDIÁTRICO

El perfil de seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y eficacia de ISENTRESS dos veces al día fue evaluado en bebés, niños y adolescentes infectados con HIV-1 desde las 4 semanas hasta los 18 años de edad un estudio clínico abierto, multicéntrico, denominado IMPAACT P1066. El perfil de seguridad era comparable con el que se observa en los adultos (ver IX. EFECTOS ADVERSOS). Para recomendaciones de dosificación en niños de 2 años y mayores Ver III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN. La seguridad y eficacia del ISENTRESS en niños menores de 4 semanas de edad aún no ha sido establecida.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

No se ha estudiado el uso de ISENTRESS una vez al día en pacientes pediátricos. Sin embargo, el modelo y la estimulación de la PK de la población, respaldan el uso de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en pacientes pediátricos que pesen al menos 40 kg.

**IX. USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA**

Los estudios clínicos de ISENTRESS no incluyeron números suficientes de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada deberá ser cautelosa, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otro tratamiento farmacológico.

**X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS****Efecto de Raltegravir en la farmacocinética de otros agentes.**

Raltegravir no inhibe ( $IC_{50} > 100 \mu M$ ) al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A *in vitro*. Además, *in vitro*, raltegravir no indujo al CYP3A4. Un estudio de interacción farmacológica con midazolam confirmó la baja propensión de raltegravir a alterar la farmacocinética de agentes metabolizados por el CYP3A4 *in vivo*, demostrando una falta de efecto significativo de raltegravir sobre la farmacocinética de midazolam, un sustrato sensible del CYP3A4.

De manera similar, raltegravir no es un inhibidor ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) de las UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs) probadas (UGT1A1, UGT2B7), y raltegravir no inhibe el transporte mediado por la P-glucoproteína. De acuerdo con esta información, no se espera que ISENTRESS afecte la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o P-glucoproteína (por ejemplo, inhibidores de la proteasa, NNRTI, metadona, analgésicos opioides, estatinas, antifúngicos azoles, inhibidores de la bomba de protones y agentes contra la disfunción eréctil).

En estudios de interacción entre medicamentos realizados utilizando 400 mg dos veces al día, raltegravir no tuvo un efecto clínicamente importante en la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales, metadona, maraviroc, tenofovir, midazolam, lamivudina, etravirina, darunavir/ritonavir y boceprevir. En un estudio de interacción entre medicamentos con dosis múltiples, los valores AUC del etinilestradiol y norelgestromina fueron 98% y 114%, respectivamente, cuando se coadministraron con raltegravir y cuando no fueron administrados con raltegravir. En un estudio de interacción entre medicamentos con dosis múltiples, el AUC del tenofovir y de las concentraciones cuando se coadministró con raltegravir, correspondieron a un 90% y 87% de los valores que se obtuvieron con la monoterapia de tenofovir. En otro estudio de interacción entre medicamentos, el AUC del midazolam de la coadministración correspondió a un 92% de los valores obtenidos con midazolam solo. En un estudio Fase II, la farmacocinética de la lamivudina fue similar en pacientes que recibieron combinaciones con raltegravir y con efavirenz. Los hallazgos a partir de estudios clínicos realizados con 400 mg de



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

ISENTRESS dos veces al día para evaluar el efecto de raltegravir en medicamentos coadministrados y presentados en la Tabla 3, pueden extenderse a 1200 mg de raltegravir una vez al día, a menos que se indique lo contrario.

**Efecto de otros agentes en la farmacocinética del raltegravir**

Raltegravir no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 (CYP).

Basándose en estudios in vivo e in vitro, raltegravir se elimina principalmente metabolizándose por la vía de glucuronidación mediada por la UGT1A1.

**Inductores de Enzimas de Metabolización de Drogas**

El uso concomitante de ISENTRESS 400 mg dos veces al día con medicamentos que son potentes inductores de UGT1A1, tales como rifampicina (un inductor de numerosas enzimas metabolizadoras de medicamento), reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Se debe tener precaución cuando se administre ISENTRESS 400 mg dos veces al día simultáneamente con rifampicina u otros inductores fuertes de la UGT1A1 (ver VIII. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). El impacto de otros potentes inductores de enzimas metabolizadoras de medicamentos, como fenitoína y fenobarbital, en UGT1A1 es desconocido. Otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, la hierba de St. John, la pioglitazona) pueden ser utilizados con la dosis recomendada de ISENTRESS 400 mg dos veces al día.

Se desconoce el impacto de los medicamentos que son inductores potentes de la UGT1A1, como la rifampicina, sobre ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Sin embargo, es probable que la coadministración reduzca los niveles de raltegravir basándose en la reducción de las concentraciones que se observó con ISENTRESS de 400 mg dos veces al día, por consiguiente, no se recomienda la coadministración con ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Se desconoce el efecto que tienen otros inductores potentes de las enzimas que metabolizan fármacos, como la fenitoína y el fenobarbital, sobre la UGT1A1. Por consiguiente, no se recomienda la coadministración con ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. En los estudios de interacción entre medicamentos, efavirenz no tuvo un efecto clínicamente importante en la farmacocinética de ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, por consiguiente, se pueden utilizar otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de San Juan, pioglitazona) con ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

**Inhibidores de UGT1A1**

El uso concomitante de ISENTRESS 400 mg dos veces al día con medicamentos que se sabe que son potentes inhibidores de UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) incrementa los niveles plasmáticos de raltegravir. Sin embargo, el grado del aumento es moderado y la terapia combinada con estos inhibidores fue bien tolerada en los estudios clínicos, de tal manera que no se requiere ningún ajuste de la dosis para ISENTRESS 400 mg dos veces al día.

La coadministración de atazanavir con ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, aumentó significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir, por consiguiente, no se recomienda la coadministración de atazanavir con ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Antiácidos**

El uso concomitante de ISENTRESS 400 mg dos veces al día con antiácidos que contienen cationes metálicos divalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, dando lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. La toma de un antiácido que contiene aluminio y magnesio, dentro de las seis horas posteriores de haber tomado ISENTRESS, redujo significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. Por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea de ISENTRESS 400 mg dos veces al día con antiácidos que contienen aluminio o magnesio. La administración simultánea de ISENTRESS 400 mg dos veces al día con un antiácido que contiene carbonato de calcio disminuyó los niveles plasmáticos de raltegravir; sin embargo, esta interacción no se considera clínicamente significativa. Por lo tanto, no se requiere ningún ajuste de dosis cuando se administra ISENTRESS 400 mg dos veces al día simultáneamente con antiácidos que contienen carbonato de calcio.

Es probable que la coadministración de ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con antiácidos que contengan carbonato de calcio y aluminio/magnesio, de lugar a una disminución clínicamente significativa de los niveles plasmáticos de raltegravir. Basándose en estos hallazgos, no se recomienda la coadministración de ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con antiácidos que contengan carbonato de calcio y aluminio/magnesio

**Agentes que incrementan el pH gástrico.**

El uso concomitante de ISENTRESS 400 mg dos veces al día con medicamentos que se conoce, aumentan el pH gástrico (ej. omeprazol) puede aumentar los niveles plasmáticos de raltegravir, basado en un aumento de la solubilidad de ISENTRESS a mayores niveles de pH. En sujetos que recibieron ISENTRESS 400 mg dos veces al día en combinación con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H<sub>2</sub> en los Protocolos 018 y 019, se observaron perfiles de seguridad comparables de este subgrupo en relación a los sujetos que no recibieron inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H<sub>2</sub>. Basados en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H<sub>2</sub> pueden administrarse simultáneamente con ISENTRESS 400 mg dos veces al día sin necesidad de ajuste de dosis.

El análisis de farmacocinética poblacional de ONCEMRK (Protocolo 292), mostró que la coadministración de ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con IBP o antagonistas H<sub>2</sub>, no dio lugar a cambios estadísticamente importantes en la farmacocinética del raltegravir. Los resultados comparables de seguridad y eficacia se obtuvieron en la ausencia o presencia de estos agentes que alteran el pH gástrico. Basándose en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas H<sub>2</sub> pueden coadministrarse con ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día

**Consideraciones adicionales**

En estudios de interacción entre medicamentos realizados utilizando ISENTRESS de 400 mg dos veces al día, el atazanavir, efavirenz, ritonavir, tenofovir, y tipranavir/ritonavir no tuvieron un efecto clínicamente importante en la farmacocinética del raltegravir. El **rifampicina**, que es un inductor potente de las enzimas que metabolizan fármacos, provocó una disminución en los niveles del raltegravir (ver subsecciones Inductores de las enzimas que metabolizan fármacos e Inhibidores de la UGT1A1 más arriba).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

No se han realizado estudios para evaluar la interacción entre medicamentos del ritonavir, tipranavir/ritonavir, boceprevir o etravirina con ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Aunque las magnitudes de cambio en la exposición del raltegravir con ISENTRESS de 400 mg dos veces al día por el ritonavir, boceprevir o etravirina fueron pequeñas, el impacto del tipranavir/ritonavir fue mayor (GMR C<sub>trough</sub>=0,45, GMR AUC=0,76). No se recomienda la coadministración de ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con tipranavir/ritonavir.

Estudios anteriores d

e ISENTRESS de 400 mg dos veces al día mostraron que la coadministración con tenofovir (un componente de TRUVADATM) aumentaba la exposición del raltegravir. Se identificó que TRUVADATM aumenta la biodisponibilidad del raltegravir de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en un 12%, sin embargo, este efecto no es clínicamente importante. Por lo tanto, se permite la coadministración de TRUVADATM e ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Todos los estudios de interacción fueron realizados con pacientes adultos. Las interacciones farmacológicas se describen con mayor detalle en la Tabla 3.

**Tabla 3: Efecto de otros agentes en la farmacocinética de raltegravir en adultos**

Medicamento concomitante	Dosis/esquema del medicamento concomitante	Raltegravir Dosis/esquema	Tasa (90% intervalo de confianza) de Raltegravir Parámetros farmacocinéticos con/sin medicamento concomitante; Sin efecto = 1.00			
			n	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
Antiácidos con hidróxido de aluminio y de 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 del 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 del 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 del raltegravir	1200 mg una vez al día	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 del raltegravir		16	0.90 (0.58, 1.41)	0.89 (0.64, 1.22)	0.51 (0.40, 0.64)
	20 mL dosis única dada 12 horas después del raltegravir		19	0.86 (0.65, 1.15)	0.86 (0.73, 1.03)	0.86 (0.34, 0.52)
Antiácidos con carbonato de calcio	3000 mg dosis única dada con raltegravir	1200 mg una vez al día	19	0.26 (0.21, 0.32)	0.28 (0.24, 0.32)	0.43 (0.45, 0.61)
	3000 mg mg dosis única dada 12 horas después de raltegravir			0.98 (0.81, 1.17)	0.90 (0.80, 1.03)	0.43 (0.36, 0.51)
atazanavir	400 mg diarios	100 mg una vez al día	10	1.53 (1.11, 2.12)	1.72 (1.47, 2.02)	1.95 (1.30, 2.92)
atazanavir	400 mg diarios	1200 mg una vez al día	14	1.16 (1.01, 1.33)	1.67 (1.34, 2.10)	1.26 (1.08, 1.46)
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)
antiácidos 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)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

Tabla 3: Efecto de otros agentes en la farmacocinética de raltegravir en adultos

Medicamento concomitante	Dosis/esquema del medicamento concomitante	Raltegravir Dosis/esquema	Tasa (90% intervalo de confianza) de Raltegravir Parámetros farmacocinéticos con/sin medicamento concomitante; Sin efecto = 1.00			
			n	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
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)
efavirenz	600 mg diarios	1200 mg dosis única	21	0.91 (0.70, 1.17)	0.86 (0.73, 1.01)	0.94 (0.76, 1.17)
etravirina	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 dosis única	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 dosis única	9	0.62 (0.37, 1.04)	0.60 (0.39, 0.91)	0.39 (0.30, 0.51)
rifampicina	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 <sub>mín</sub> )	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 en monoterapia.

## XI. EVENTOS ADVERSOS

### ADULTOS

#### EVENTOS ADVERSOS EN PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS

La evaluación de la seguridad de ISENTRESS en pacientes con exposición a tratamientos se basa en la información de seguridad global obtenida de los estudios clínicos aleatorizados P018 y P019, que informaron el uso de la dosis recomendada de ISENTRESS de 400 mg dos veces al día en combinación con una terapia de base optimizada (TBO) en 462 pacientes, en comparación con 237 pacientes que tomaron placebo en combinación con la TBO. Durante el tratamiento doble ciego, el seguimiento total fue de 1,051 pacientes-años en el grupo de ISENTRESS de 400 mg dos veces al día y de 322 pacientes-años en el grupo de placebo.

En el caso de los pacientes recibiendo ISENTRESS 400 mg dos veces al día + TBO (media de seguimiento 118.7 semanas) y en el grupo de comparativo recibiendo placebo + TBO (media de seguimiento 71.0 semanas) que participaron en el análisis combinado correspondiente a los estudios P018 y P019, los eventos adversos de todas las intensidades y sin importar la causalidad informados con mayor frecuencia (>10% en cada grupo) fueron: diarrea en el 26.6% y 24.9%, náuseas en el 13.6% y 16.0%, cefalea en el 12.1% y 13.5%, nasofaringitis en 14.3% y 8.9%, fatiga en 12.1% y 5.9%, infecciones del 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 combinado, los índices de abandono de la terapia debido a eventos adversos (clínicos y de laboratorio) fueron del 4.5% en los pacientes que recibieron ISENTRESS + TBO y del 5.5% en los pacientes que recibieron placebo + TBO.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Eventos adversos relacionados con el medicamento**

Los eventos adversos clínicos que aparecen a continuación fueron considerados por los Investigadores de intensidad moderada a severa y la causalidad relacionada con ISENTRESS o placebo solo o en combinación con el TBO.

En la Tabla 4 se presentan los eventos adversos clínicos relacionados con el medicamento, de intensidad moderada a severa, que se produjeron en  $\geq 2\%$  de los pacientes adultos tratados con cualquiera de los grupos de tratamiento.

**Tabla 4: Porcentaje de pacientes con eventos adversos relacionados con el medicamento\* de intensidad moderada a severa que se produjeron en  $\geq 2\%$  de los pacientes adultos con tratamiento previo en cualquiera de los grupos de tratamiento \*\***

Sistema de Clasificación de Órganos, terminología preferida	Estudios aleatorizados P018 y P019	
	ISENTRESS 400 mg dos veces al día + TBO N = 462	Placebo + TBO N = 237
	Seguimiento promedio (semanas) 118.7 %	Seguimiento promedio (semanas) 71.0 %
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	1.5	2.1
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	2.2	0.4
* Incluye eventos adversos de poco probables, probables o muy probablemente relacionados con el medicamento		
**N=total number of patients per treatment group		

Los eventos adversos relacionados con el medicamento, que se produjeron en menos del 2% de los pacientes con exposición a tratamientos (n=462) que recibieron ISENTRESS + TBO, y tuvieron una intensidad de moderada a severa, figuran a continuación por Sistema de Clasificación de Órganos

[Común ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Poco común ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ )]

**Trastornos Cardíacos**

Poco comunes: extrasístoles ventriculares

**Trastornos en el Oído y Laberinto**

Poco comunes: vértigo

**Trastornos Oculares**

Poco comunes: problemas visuales

**Trastornos Gastrointestinales**

Comunes: diarrea, náuseas

Poco comunes: dolor abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal superior, vómitos, estreñimiento, malestar abdominal, dispepsia, flatulencia, gastritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, boca seca, eructos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Trastornos Generales y Trastornos en el Lugar de la Administración**

*Comunes: astenia, fatiga*

*Poco comunes: pirexia, escalofríos, edema facial, edema periférico*

**Trastornos Hepatobiliares**

*Poco comunes: hepatitis*

**Trastornos en el Sistema Inmunológico**

*Poco comunes: hipersensibilidad al medicamento*

**Infecciones e Infestaciones**

*Poco comunes: herpes simple, herpes genital, gastroenteritis*

**Investigaciones**

*Poco comunes: disminución y aumento de peso*

**Trastornos en el Metabolismo y Nutrición**

*Poco comunes: diabetes mellitus, dislipidemia, aumento del apetito, disminución del apetito*

**Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo**

*Poco comunes: artralgia, mialgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, osteoporosis, poliartritis*

**Trastornos en el Sistema Nervioso**

*Poco comunes: mareos, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, tremor*

**Trastornos Psiquiátricos**

*Poco comunes: depresión, insomnio, ansiedad*

**Trastornos Renales y Urinarios**

*Poco comunes: nefritis, nefrolitiasis, nicturia, insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial*

**Trastornos en el Sistema Reproductivo y Mamas**

*Poco comunes: ginecomastia*

**Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino**

*Poco comunes: epistaxis*

**Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo**

*Poco comunes: lipodistrofia adquirida, erupción cutánea, hiperhidrosis, dermatitis acneiforme, eritema, lipohipertrofia, sudoración nocturna, erupción macular, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, xerodermia, prurigo, lipoatrofia, prurito*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Eventos Serios**

*Los siguientes eventos adversos serios relacionados con el medicamento se informaron en los estudios clínicos: gastritis, hepatitis, insuficiencia renal, herpes genital y sobredosis accidental.*

**EVENTOS ADVERSOS EN PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO**

Se evaluó la seguridad de ISENTRESS en dos estudios Fase III realizados en sujetos sin tratamiento previo infectados con VIH; STARTMRK (Protocolo 021) evaluó a ISENTRESS de 400 mg dos veces al día en comparación con efavirenz, ambos en combinación con tenofovir emtricitabina (+), y ONCEMRK (Protocolo 292) evaluó a ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en comparación con ISENTRESS 400 mg dos veces al día, ambos en combinación con tenofovir emtricitabina (+).

**STARTMRK (Protocolo 021: Isentress 400 mg dos veces al día)**

La siguiente evaluación de seguridad de ISENTRESS en pacientes sin tratamiento previo se basa en el estudio controlado, aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento activo en pacientes sin tratamiento previo, 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) contra efavirenz (EFV) 600 mg al acostarse en combinación con emtricitabina 200 mg (+) 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 pacientes-año y 1036 pacientes-año para pacientes con efavirenz 600 mg al acostarse + emtricitabina (+) tenofovir.

El número (%) de pacientes con reacciones adversas de tipo clínicas y con reacciones adversas relacionadas al medicamento en el grupo de pacientes recibiendo ISENTRESS, fue menos frecuente que en el grupo que recibía efavirenz, basados en los valores-p nominales (0.325 y <0.001, respectivamente). En este estudio, las tasas de abandono de la terapia debido a reacciones adversas (clínicas y de laboratorio) fueron 5.0% en los pacientes que recibían ISENTRESS + emtricitabina (+) tenofovir y 10.0% en los pacientes que recibían efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir.

En los pacientes del grupo que recibía ISENTRESS 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir y el grupo que recibía el comparador, efavirenz 600 mg al acostarse + emtricitabina (+) tenofovir, los efectos adversos más comúnmente reportados (>10% en cada grupo), de todas las intensidades y sin importar la causalidad se muestran en el Tabla 5.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

Tabla 5: Porcentaje de sujetos con las reacciones adversas más comúnmente reportadas (>10%) de todas las intensidades\* y sin importar la causalidad, ocurridos en pacientes adultos sin tratamiento previo en cualquiera de los grupos de tratamiento

Sistema de Clasificación de Órganos, Reacciones Adversas	Estudio Aleatorizado P021	
	ISENTRESS 400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+) Tenofovir (n = 281) <sup>†</sup> %	Efavirenz 600 mg Hora sueño + Emtricitabina (+) Tenofovir (n = 282) <sup>†</sup> %
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	25.6	27.0
Náusea	16.7	14.5
Vómito	8.2	10.6
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>		
Fatiga	9.3	13.5
Pirexia	15.7	13.8
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Influenza	11.7	13.5
Nasofaringitis	26.7	22.3
Infección del tracto respiratorio superior	21.4	20.2
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
Artralgia	8.5	11.7
Dolor de espalda	12.1	9.9
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Mareo	16.4	38.3
Cefalea	26.0	28.4
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Trastornos del sueño	8.2	13.1
Ansiedad	8.9	11.0
Depresión	10.3	11.7
Insomnio	15.7	14.9
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Tos	16.7	12.1
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>		
Erupciones	7.8	13.8
* Las intensidades se definen como sigue: Leve (conocimiento de signos y síntomas, pero fácilmente tolerados); Moderada (malestar suficiente para causar interferencia en las actividades diarias); Severa (incapacidad con inhabilidad para trabajar o realizar las actividades diarias).		
<sup>†</sup> n= número total de sujetos por grupo de tratamiento.		

**Eventos del Sistema Nervioso Central (SNC)**

Los eventos adversos en sistema nervioso central, en pacientes sin tratamiento previo (P021), medidos por la proporción de pacientes con 1 o más síntomas en el SNC (se describen abajo), fueron reportados significativamente con menos frecuencia en el grupo que recibía ISENTRESS + emtricitabina (+) tenofovir comparado con el grupo que recibía efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir,  $p < 0.001$ ,  $< 0.001$  y  $< 0.001$  para eventos acumulativos a lo largo de las semanas 8 y 48 y 96 respectivamente. En el grupo que recibía ISENTRESS, el porcentaje de pacientes con 1 o más síntomas en SNC fue 20.3% comparado con 52.1% en el grupo que recibía efavirenz en la semana 8, y 26.3% comparado con 58.5% en la semana 48 y 28.8% comparado con 60.6% en la semana 96. Los eventos adversos del sistema nervioso central considerados para este análisis fueron mareo, insomnio, alteraciones en la concentración,



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

somnolencia, depresión, pesadillas, estado de confusión, ideas suicidas, desordenes del sistema nervioso, desordenes psicóticos, sueño anormal, intento de suicidio, psicosis aguda, delirio, disminución del nivel de conciencia, alucinaciones, alucinaciones auditivas, suicidio y depresión mayor.

**Reacciones adversas relacionadas con el medicamento**

Los eventos adversos clínicos mencionados abajo fueron considerados por los investigadores de moderada a severa intensidad y causalmente relacionados con ISENTRESS o efavirenz solos o en combinación con emtricitabina (+) tenofovir

Los eventos adversos clínicos de moderada a severa intensidad ocurridos en  $\geq 2\%$  de los pacientes adultos sin tratamiento previo, en cualquiera de los grupos de tratamiento se presentan en la Tabla 6.

**Tabla 6: Porcentaje de pacientes con eventos adversos relacionados al medicamento\* de moderada a severa intensidad que ocurrieron en  $\geq 2\%$  de los pacientes adultos sin tratamiento previo\*\* en cualquiera de los grupos de tratamiento**

Sistema de Clasificación de Órganos, terminología preferida	Estudio aleatorizado P021	
	ISENTRESS 400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+) Tenofovir N = 281 %	Efavirenz 600 mg Hora sueño + Emtricitabina (+) Tenofovir N = 282 %
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	1.1	2.8
Náusea	2.8	3.5
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>		
Fatiga	1.8	2.8
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Mareo	1.8	6.4
Cefalea	3.9	5.0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Insomnio	3.6	3.9
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>		
Erupciones	0.0	2.8
Erupción Maculo-Papular	0.0	2.5
* Incluye eventos adversos poco probables, probables o muy probablemente relacionados con el medicamento		
**N= Número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Los eventos adversos clínicos relacionados al medicamento que ocurrieron en menos del 2% de los pacientes sin tratamiento previo (n=281) que recibieron ISENTRESS + emtricitabina (+) tenofovir y de intensidad moderada a severa se enumeran abajo según Sistema de Clasificación de Órganos.

[Común ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Poco común ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ )]

**Trastornos sanguíneos y del sistema linfático**

Poco común: dolor en nódulo linfático, neutropenia, anemia, linfadenopatía

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Trastornos en oído y laberinto**

*Poco común: tinnitus, vértigo*

**Trastornos gastrointestinales**

*Común: diarrea, dolor abdominal*

*Poco común: vómito, dolor en abdomen superior, dispepsia, duodenitis erosiva, enfermedad por reflujo gastroesofágico, distensión abdominal*

**Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración**

*Común: fatiga, astenia*

*Poco común: masa submandibular*

**Trastornos hepato biliares**

*Poco común: hepatitis alcohólica*

**Trastornos del sistema inmune**

*Poco común: síndrome de reconstitución inmune*

**Infecciones e infestaciones**

*Poco común: herpes zoster, gastroenteritis, foliculitis, abscesos de nódulos linfáticos*

**Trastornos nutricionales y del metabolismo**

*Poco común: disminución de apetito, hipercolesterolemia, trastorno de la grasa corporal.*

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**

*Poco común: artritis, dolor de cuello*

**Trastornos del sistema nervioso**

*Común: mareo*

*Poco común: hipersomnia, somnolencia, disminución de la memoria*

**Trastornos psiquiátricos**

*Común: sueños anormales, pesadillas, depresión*

*Poco común: ansiedad, trastornos mentales, estado de confusión, depresión mayor, intento de suicidio*

**Trastornos renales y urinarios**

*Común: nefrolitiasis*

**Trastornos del sistema reproductivo y mamas**

*Poco común: disfunción eréctil*

**Trastornos de la piel y tejido subcutáneo**

*Poco común: acné, alopecia, lesiones en la piel, lipoatrofia*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Eventos serios**

Los siguientes eventos adversos serios relacionados al medicamento fueron reportados en el estudio clínico P021 en pacientes sin tratamiento previo que recibieron ISENTRESS + emtricitabina (+) tenofovir: anemia, síndrome de reconstitución inmune, trastornos mentales, intento de suicidio, depresión.

***ONCEMRK (Protocolo 292, ISENTRESS de 1200 mg [2 x 600 mg] una vez al día)***

Se evaluó la seguridad de ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en un estudio aleatorizado, doble ciego, activo y controlado realizado en 797 pacientes sin tratamiento previo infectados con VIH. El estudio comparó a 531 pacientes que recibieron ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con 266 pacientes que recibieron ISENTRESS de 400 mg dos veces al día, ambos en combinación con tenofovir emtricitabina (+). El seguimiento total para los pacientes con ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día fue de 515,6 paciente-años y para ISENTRESS de 400 mg dos veces al día fue de 257,7 paciente-años.

La proporción de pacientes con experiencias adversas clínicas y analíticas relacionadas con el fármaco en el grupo que recibió ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, y del grupo que recibió ISENTRESS de 400 mg dos veces al día, fue en general similar (24,5%, 1,5% versus 25,6%, 1,5%, respectivamente).

Las tasas de discontinuación de la terapia debido a las experiencias adversas clínicas y analíticas fueron de 0,8% y 0,4% en los pacientes que recibieron ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, y 2,3% y 0% en los pacientes que recibieron ISENTRESS de 400 mg dos veces al día.

Las experiencias adversas clínicas informadas con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo de tratamiento) en todas las intensidades e independiente de la causalidad, respectivamente, fueron: dolor de cabeza (13,4% versus 10,9%), náuseas (11,3% versus 9,8%), y diarrea (10,9% versus 11,3%).

No hubo reacciones adversas clínicas relacionadas con el fármaco, de intensidad moderada a severa, que ocurrieran en  $\geq 2\%$  de los pacientes, informadas en cualquier grupo de tratamiento.

Las tasas de experiencias adversas clínicas graves fueron similares entre los pacientes que recibieron ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y los pacientes que recibieron ISENTRESS de 400 mg dos veces al día (5,8% versus 9,4%, respectivamente). Las tasas de experiencias adversas clínicas graves relacionadas con el fármaco también fueron similares entre los grupos de tratamiento (0,2% versus 0,8%, respectivamente).

**EVENTOS ADVERSOS SELECCIONADOS - ADULTOS**

En estudios de ISENTRESS 400 mg dos veces al día, se observó cáncer en pacientes con tratamiento previo que iniciaron ISENTRESS o placebo, ambos con TBO; y en pacientes sin tratamiento previo que iniciaron con ISENTRESS o efavirenz, ambos con emtricitabina (+) tenofovir; varios eran recurrentes. Los tipos y frecuencias de cánceres específicos fueron aquellos esperados en poblaciones altamente inmunodeficientes (muchos tenían conteo de CD4+ por debajo de 50 células/mm<sup>3</sup> y la mayoría tenían diagnóstico previo de SIDA). El riesgo

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

de desarrollar cáncer en estos estudios fue similar en el grupo que recibía ISENTRESS y en el grupo del comparador.

Se observaron anormalidades de laboratorio Grado 2 - 4 en los valores de creatinina-cinasa en sujetos tratados con ISENTRESS (ver Tabla 6). Miopatía y rabdomiólisis han sido reportadas. Se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de presentar miopatía y rabdomiólisis, y en pacientes recibiendo medicamentos concomitantes que causen estas condiciones.

La erupción cutánea ocurrió con mayor frecuencia en pacientes que habían recibido previamente tratamiento con regímenes de tratamiento que contenían ISENTRESS + darunavir comparado con aquellos que recibieron ISENTRESS sin darunavir o darunavir sin ISENTRESS. Sin embargo, la erupción cutánea que fue considerada como relacionada con el medicamento ocurrió en proporciones similares en los tres grupos. Estas erupciones fueron leves a moderadas en severidad y no limitaron el tratamiento; no hubo abandonos debido a la erupción. La erupción cutánea ocurrió con menor frecuencia en pacientes sin tratamiento previo que recibieron ISENTRESS en comparación con efavirenz, cada uno en combinación con emtricitabina (+) tenofovir.

**Pacientes con condiciones coexistentes**

Se permitió que pacientes con hepatitis B crónica (pero no aguda) activa y/o una co-infección por hepatitis C se enrolaran en los estudios Fase III de ISENTRESS, siempre y cuando las pruebas iniciales de la función hepática no excedieran más de cinco veces el límite superior a la normalidad. En los estudios con tratamiento previo, BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 (Protocolo 018 y Protocolo 019), el 16% de todos los pacientes (114/699) padecía otra infección; en los estudios sin tratamiento previo, STARTMRK (Protocolo 021) y ONCEMRK (Protocolo 292), el 6% (34/563) y el 2,9% (23/797), respectivamente, padecía otra infección. En general, el perfil de seguridad de ISENTRESS en pacientes con hepatitis B y/o una co-infección por hepatitis C, fue similar al de los pacientes sin hepatitis B y/o sin una co-infección por hepatitis C, a pesar de que las tasas de las anormalidades de la AST y ALT fueron levemente mayores en el subgrupo con hepatitis B y/o con una co-infección por hepatitis C para ambos grupos de tratamiento.

**EVENTOS ADVERSOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**

**La formulación de ISENTRESS 600 mg comprimidos no se ha estudiado en pacientes pediátricos**

2 a 18 años de edad

ISENTRESS ha sido estudiado en 126 niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad infectados con VIH-1 y con experiencia en la terapia antirretroviral en combinación con otros agentes antirretrovirales en el estudio IMPAACT P1066 (véase VIII. USO PEDIÁTRICO y XVIII. FARMACOLOGÍA CLÍNICA, XVIIIId. Estudios Clínicos). De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de ISENTRESS.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

En estos 96 niños y adolescentes, la frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la semana 24 fueron comparables a las observadas en los adultos.

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas, relacionadas con el medicamento, de hiperactividad psicomotora Grado 3, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una erupción alérgica seria, Grado 2, relacionada con el medicamento.

Un paciente experimentó anomalías de laboratorio relacionadas con el medicamento, AST Grado 4 y ALT Grado 3, las cuales fueron consideradas como serias.

4 semanas a menores de 2 años

ISENTRESS también ha sido estudiado en 26 lactantes y niños pequeños de 4 semanas a menores de 2 años de edad, infectados con VIH-1, en combinación con otros agentes antirretrovirales en el estudio IMPAACT P1066 (ver VIII USO PEDIÁTRICO y XVIII FARMACOLOGÍA CLÍNICA, XVIIIId. Estudios Clínicos).

En estos 26 lactantes y niños pequeños, la frecuencia, tipo y severidad de los eventos adversos relacionados con el medicamento hasta la Semana 48, fueron comparables con aquellos observados en los adultos.

Un paciente experimentó una erupción alérgica seria Grado 3, relacionada con el medicamento la cual dio como resultado la suspensión del tratamiento.

**EXPERIENCIA POST-COMERCIALIZACIÓN**

Los siguientes eventos adversos adicionales han sido reportados en la experiencia post-comercialización sin importar la causalidad:

***Trastornos sanguíneos y del sistema linfático***

*Trombocitopenia*

***Trastornos hepatobiliares***

*Insuficiencia Hepática (con o sin hipersensibilidad asociada) en pacientes con enfermedad hepática subyacente o medicamentos concomitantes o ambas*

***Trastorno musculoesquelético y del tejido conectivo***

*Rabdomiolisis*

***Trastornos del Sistema Nervioso***

*Ataxia cerebral*

***Trastornos psiquiátricos***

*Depresión (particularmente en pacientes con historia pre-existente de problemas psiquiátricos) incluyendo ideas y comportamientos suicidas*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo**

*Síndrome de Stevens-Johnson, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS por sus siglas en inglés)*

**XII. HALLAZGOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO**

*Anormalidades de Laboratorio*

**TRATAMIENTO EXPERIMENTADO**

En la Tabla 7 se presentan los porcentajes de pacientes adultos con tratamiento previo, tratados con ISENTRESS 400 mg dos veces al día o placebo (ambos con TBO) en los estudios P018 y P019 con anomalías de laboratorio seleccionadas de Grado 2 a 4, las cuales representan un empeoramiento con respecto al valor basal.

**Tabla 7: Anormalidades seleccionadas de laboratorio de Grado 2 a 4 reportadas en pacientes con tratamiento previo**

Parámetro de Laboratorio Terminología Preferida (Unidad)	Límite	Estudios aleatorizados P018 and P019	
		ISENTRESS 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)
<b>Química sanguínea</b>			
Prueba de glucosa sérica (mg/dL) en ayuno (no aleatorizado)			
Grado 2	126 – 250	11.3%	7.5%
Grado 3	251 – 500	2.9%	1.3%
Grado 4	>500	0.0%	0.0%
Bilirrubina sérica total			
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%
Aspartato aminotransferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	9.5%	8.5%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	4.3%	3.0%
Grado 4	>10.0 x ULN	0.7%	1.3%
Alanino aminotransferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	10.8%	9.7%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	4.8%	2.5%
Grado 4	>10.0 x ULN	1.3%	1.7%
Fosfatasa alcalina sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	2.2%	0.4%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	0.4%	1.3%
Grado 4	>10.0 x ULN	0.7%	0.4%
Creatinina quinasa sérica			
Grado 2	6.0 - 9.9 x ULN	2.6%	2.1%
Grado 3	10.0 - 19.9 x ULN	4.1%	2.5%
Grado 4	≥20.0 x ULN	3.0%	1.3%

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

Tabla 7: Anormalidades seleccionadas de laboratorio de Grado 2 a 4 reportadas en pacientes con tratamiento previo

Parámetro de Laboratorio Terminología Preferida (Unidad)	Límite	Estudios aleatorizados P018 and P019	
		ISENTRESS 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)
<b>Química sanguínea</b>			
ULN (por sus siglas en inglés) = límite superior del valor normal			

**SIN TRATAMIENTO PREVIO**

**STARTMRK (Protocolo 021: Isentress 400 mg dos veces al día)**

En la Tabla 8 se presentan los porcentajes de pacientes adultos sin tratamiento previo, tratados con ISENTRESS de 400 mg dos veces al día o efavirenz (ambos con emtricitabina (+) tenofovir) en el estudio P021 con anormalidades de laboratorio seleccionadas de Grado 2 a 4, las cuales representan un empeoramiento con respecto a la basal.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Tabla 8: Anormalidades seleccionadas de laboratorio de Grado 2 a 4 reportadas en pacientes sin tratamiento previo**

Parámetro de Laboratorio Terminología Preferida (Unidad)	Límite	Estudios aleatorizados P021	
		ISENTRESS 400 mg dos veces al día + Emtricitabina (+) Tenofovir (N = 281)	Efavirenz 600 mg hora sueño + Emtricitabina (+) Tenofovir (N = 282)
<b>Química sanguínea</b>			
Prueba de glucosa sérica (mg/dL) en ayuno (no aleatorizado)			
Grado 2	126 – 250	6.6%	6.0%
Grado 3	251 – 500	1.8%	0.8%
Grado 4	>500	0.0%	0.0%
Bilirrubina sérica total			
Grado 2	1.6 - 2.5 x ULN	4.6%	0.4%
Grado 3	2.6 - 5.0 x ULN	0.7%	0.0%
Grado 4	>5.0 x ULN	0.4%	0.0%
Aspartato aminotransferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	7.5%	10.4%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	4.6%	2.9%
Grado 4	>10.0 x ULN	1.1%	0.4%
Alanino aminotransferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	11.0%	11.8%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	1.8%	2.2%
Grado 4	>10.0 x ULN	1.8%	0.7%
Fosfatasa alcalina sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x ULN	1.1%	3.2%
Grado 3	5.1 - 10.0 x ULN	0.0%	0.7%
Grado 4	>10.0 x ULN	0.4%	0.4%
ULN (por sus siglas en inglés) = límite superior del valor normal			

*Lípidos, cambios con relación al valor basal*

Para el estudio P021, los cambios en los lípidos en ayuno con relación al valor basal se muestran en la Tabla 9.

**Tabla 9: P021 Valor de lípidos, cambios en los lípidos séricos con relación al valor basal en la Semana 240**

Parámetro de Laboratorio Terminología Preferida (Unidad)	ISENTRESS 400 mg dos veces al día N =207		Efavirenz 600 mg hora sueño N = 187	
		Cambio con relación al inicial en la Semana 240		Cambio con relación al inicial en la Semana 240
	Promedio inicial	Cambio promedio (95% IC) <sup>†</sup>	Promedio inicial	Cambio promedio (95% IC) <sup>†</sup>
Colesterol total (mg/dL) <sup>‡</sup>	158.8	16.0 (11.5, 20.6)	157.1	44.0 (37.7, 50.4)
Colesterol-HDL(mg/dL) <sup>‡</sup>	37.9	5.7 (4.3, 6.9)	38.4	12.6 (10.9, 14.4)
Colesterol-LDL (mg/dL) <sup>‡</sup>	96.2	9.92 (6.1, 13.8)	92.5	25.4 (20.1, 30.7)



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

Tabla 9: P021 Valor de lípidos, cambios en los lípidos séricos con relación al valor basal en la Semana 240

Parámetro de Laboratorio Terminología Preferida (Unidad)	ISENTRESS 400 mg dos veces al día N =207		Efavirenz 600 mg hora sueño N = 187	
		Cambio con relación al inicial en la Semana 240		Cambio con relación al inicial en la Semana 240
	Promedio inicial	Cambio promedio (95% IC) <sup>†</sup>	Promedio inicial	Cambio promedio (95% IC) <sup>†</sup>
Triglicéridos (mg/dL) <sup>‡</sup>	128.3	1.5 (-9.9, 13.0)	140.6	37.3 (14.3, 60.2)
Total: proporción C- HDL	4.4	-0.2 (-0.4, -0.1)	4.4	0.1 (-0.3, 0.2)
C-No-HDL (mg/dL)	121.0	10.3 (6.13, 14.6)	118.7	31.4 (25.1, 37.7)
<sup>†</sup> Dentro del grupo 95% ICs se basaron en la distribución-t. <sup>‡</sup> Exámenes de laboratorio en ayuno (no aleatorio) a la semana 240. Notas: ISENTRESS y efavirenz fueron administrados con emtricitabina (+) tenofovir. N = número total de sujetos por grupo de tratamiento con al menos un resultado de perfil lipídico disponible. El análisis se basó en todos los datos disponibles. P≤0.001 para la comparación de ISENTRESS vs. efavirenz excepto Total: Proporción C-HDL (p=0.061) y triglicéridos (p=0.004). El abordaje de la Extrapolación de la Última Observación (LOCF por sus siglas en inglés) aplica para los datos faltantes cuando su ausencia se debe al incremento de los lípidos (ej. Uso de terapia de rescate).				

**ONCEMRK (Protocolo 292, ISENTRESS de 1200 mg [2 x 600 mg] una vez al día)**

En la Tabla 10 se presentan los porcentajes de los pacientes que recibieron ISENTRESS de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día o ISENTRESS de 400 mg dos veces al día, en el estudio ONCEMRK (P292), con anormalidades de laboratorio seleccionadas Grado 2 a 4 que representan un Grado de empeoramiento desde el inicio del estudio.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg

Tabla 10: Anomalías analíticas seleccionadas de Grado 2 a 4 informadas en pacientes sin tratamiento previo

Termino preferido del parámetro de laboratorio (Unidad)	Límite	Estudio aleatorizado 292	
		Raltegravir de 1200 mg Una vez al día (N = 531)	Raltegravir de 400 mg Dos veces al día (N = 266)
<b>Hematología</b>			
Neutrófilos (10 <sup>3</sup> /microL)			
Grado 2	0,75-0,999	1,3%	0,8%
Grado 3	0,50-0,749	0,9%	1,1%
Grado 4	<0,50	0,0%	0,0%
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /microL)			
Grado 2	50-99,999	0,8%	0,4%
Grado 3	25-49,999	0,0%	0,0%
Grado 4	<25	0,0%	0,4%
<b>Química</b>			
Bilirrubina total			
Grado 2	1,6-2,5 x ULN	1,3%	0,8%
Grado 3	2,6-5,0 x ULN	0,6%	0,0%
Grado 4	>5,0 x ULN	0,2%	0,0%
Creatinina			
Grado 2	1,4-1,8 x ULN	0,0%	0,4%
Grado 3	1,9-3,4 x ULN	0,0%	0,0%
Grado 4	>3,5 x ULN	0,0%	0,0%
Aspartato aminotransferasa			
Grado 2	2,6-5,0 x ULN	3,0%	1,9%
Grado 3	5,1-10,0 x ULN	1,1%	0,4%
Grado 4	>10,0 x ULN	0,4%	0,0%
Alanina aminotransferasa			
Grado 2	2,6-5,0 x ULN	2,5%	0,8%
Grado 3	5,1-10,0 x ULN	0,9%	0,4%
Grado 4	>10,0 x ULN	0,4%	0,0%
Alcalina fosfatasa			
Grado 2	2,6-5,0 x ULN	1,1%	0,0%
Grado 3	5,1-10,0 x ULN	0,0%	0,0%
Grado 4	>10,0 x ULN	0,0%	0,0%
Lipasa			
Grado 2	1,6-3,0 x ULN	5,1%	4,5%
Grado 3	3,1-5,0 x ULN	1,5%	0,4%
Grado 4	>5,0 x ULN	0,9%	0,0%
Creatinina quinasa			
Grado 2	6,0-9,9 x ULN	3,2%	2,3%
Grado 3	10,0-19,9 x ULN	1,1%	2,6%
Grado 4	>20,0 x ULN	1,9%	1,5%
UL = límite superior del rango normal			
Nota: Raltegravir de 1200 mg una vez al día y raltegravir de 400 mg dos veces al día se administraron con TRUVADA™.			

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**XIII. SOBREDOSIS**

No se cuenta con información específica para el tratamiento de la sobredosis con ISENTRESS. Múltiples dosis de hasta 1800 mg (3 x 600 mg) en dosis única por 28 días y 800 mg en dosis múltiples se estudiaron en la Fase I sin evidencia de toxicidad. En los estudios de Fase III se tomaron dosis ocasionales de 2400 mg al día sin evidencia de toxicidad. Según información disponible, raltegravir parece ser bien tolerado a dosis máximas de 800 mg dos veces al día y cuando se le administra con medicamentos que aumentan la exposición en un 50-70% (como en el caso de tenofovir y atazanavir). Raltegravir presentó un margen terapéutico amplio; por ello, el potencial de toxicidad como resultado de una sobredosis es limitado.

En caso de una sobredosis, es razonable emplear medidas complementarias estándares, como por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear un monitoreo clínico (que incluya la obtención de un electrocardiograma), e iniciar un tratamiento de soporte, de ser necesario. Se desconoce en qué medida el ISENTRESS puede ser eliminado por medio de diálisis.

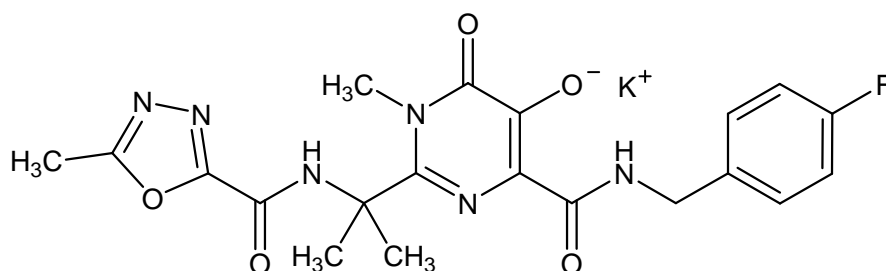
**XIV. PRESENTACIÓN**

ISENTRESS está disponible en botellas de ~~60~~ **1 - 120** comprimidos recubiertos de 600 mg

**XV. QUÍMICA**

El nombre químico para raltegravir potásico es *N*-[(4-Fluorofenil)metil]-1,6-dihidro-5-hidroxi-1-metil-2-[1-metil-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-yl)carbonil]amino]etil]-6-oxo-4-pirimidinacarboxamida sal monopotásica.

La fórmula empírica es: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FKN<sub>6</sub>O<sub>5</sub> y el peso molecular es: 482.51. La fórmula estructural es:



Raltegravir potásico es un polvo blanco a casi blanco. Es soluble en agua, poco soluble en metanol, muy poco soluble en etanol y acetonitrilo e insoluble en isopropanol.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**XVI. COMPOSICIÓN****XVIa. Ingredientes Activos**

Cada comprimido recubierto de ISENTRESS 600 mg contiene 651.6 mg de raltegravir (como sal potásica), equivalente a 600 mg de raltegravir libre de fenol.

Cada comprimido recubierto de ISENTRESS 400 mg contiene 434.4 mg de raltegravir (como sal potásica), equivalente a 400 mg de raltegravir libre de fenol.

**XVIb. Ingredientes Inactivos**

**Comprimido amarillo, ovalado, grabado con el logo Merck y la leyenda "242" en un lado y nada del otro lado**

**Cada comprimido recubierto de Isentress 600 mg contiene los siguientes ingredientes inactivos: hipromelosa 2910, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio. Recubrimiento: Lactosa monohidrato, hipromelosa 2910, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, cera carnauba.**

**XVII. ALMACENAMIENTO**

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C.

**XVIII. FARMACOLOGÍA CLÍNICA****XVIIIa. Mecanismo de Acción**

Raltegravir inhibe la actividad catalítica de la integrasa del VIH-**1**, una enzima codificada por el VIH que se necesita para la replicación viral. La inhibición de la integrasa evita la inserción covalente o integración del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped durante la fase temprana de la infección. Los genomas del VIH que no se integran no pueden dirigir la producción de nuevas partículas virales infecciosas, por lo que la inhibición de la integración evita la propagación de la infección viral. Raltegravir no inhibe significativamente la fosforil transferasa humana incluyendo las polimerasas  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\gamma$  del ADN.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**XVIIIb. Farmacocinética****XVIIIb-1. Absorción - Adultos**

Raltegravir se absorbe rápidamente con un  $T_{\max}$  de aproximadamente 3 horas posterior a la dosis en estado de ayuno. El Área Bajo la Curva (AUC por sus siglas en inglés) y la  $C_{\max}$  de Raltegravir aumentan proporcionalmente a la dosis en el rango de dosis de 100 mg a 1,600 mg. La  $C_{12hr}$  de Raltegravir aumenta proporcionalmente la dosis en el rango de dosis de 100 a 800 mg y aumenta un poco menos de la dosis proporcionalmente en el rango de dosis de 100 mg a 1600 mg. Con la dosis de dos veces al día, se alcanza rápidamente el estado de equilibrio farmacocinético, en aproximadamente los primeros 2 días de dosis. Hay poca o nula acumulación en el AUC y  $C_{\max}$  y evidencia de escasa acumulación en la  $C_{12hr}$ . La biodisponibilidad absoluta de raltegravir no ha sido establecida.

Raltegravir de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día también se absorbe rápidamente con una mediana  $T_{\max}$  de 1,5 a 2 horas en estado de ayuno, y genera un punto máximo de absorción más claro con una tendencia a una  $C_{\max}$  más alta en comparación con raltegravir dos veces al día (1 x comprimido de 400 mg dos veces al día). Además, en relación con la formulación de 400 mg de raltegravir, la formulación de 600 mg de raltegravir utilizada en el régimen de dosificación de 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día tiene una biodisponibilidad relativa mayor (entre un 21 y 66%). Una vez absorbida, ambas formulaciones de raltegravir exhiben farmacocinéticas sistémicas similares. En los pacientes, después de la dosis de 1200 mg de raltegravir una vez al día, el  $AUC_{0-24}$  en estado estable fue de 53,7 h· $\mu$ M, la  $C_{24}$  fue de 75,6 nM y la mediana de  $T_{\max}$  fue de 1,50h. El estado estable se alcanza generalmente en 2 días, con una acumulación entre minúscula e inexistente con la administración de dosis múltiple.

En pacientes en monoterapia con 400 mg dos veces al día, la exposición al medicamento raltegravir se caracteriza por una media geométrica de  $AUC_{0-12hr}$  de 14.3  $\mu$ M•hr y  $C_{12hr}$  de 142 nM.

*Efecto de los alimentos en la absorción oral*

ISENTRESS se puede administrar con o sin los alimentos. En los estudios fundamentales de seguridad y eficacia raltegravir se administró sin tener en cuenta la alimentación en los pacientes infectados con VIH. Se evaluó el efecto del consumo de alimentos con contenido de grasa bajo, moderado y alto en la farmacocinética del estado de equilibrio de raltegravir en voluntarios sanos. La administración de múltiples dosis de raltegravir después de una comida con contenido moderado de grasa no afectó el AUC de raltegravir en un grado clínicamente significativo con un incremento del 13% en relación con el ayuno. La  $C_{12hr}$  de raltegravir fue 66% más alta y la  $C_{\max}$  fue 5% más alta luego de una comida con contenido moderado en grasa comparado con el ayuno. La administración de raltegravir después de una comida rica en grasas aumentó el AUC y la  $C_{\max}$  aproximadamente 2 veces y aumentó la  $C_{12hr}$  en 4.1 veces. La administración de raltegravir después de una comida pobre en grasa disminuyó el AUC y la  $C_{\max}$  en 46% y 52%, respectivamente; la  $C_{12hr}$  permaneció esencialmente sin cambios. Los alimentos parecen aumentar la variabilidad farmacocinética en relación al ayuno.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

Un estudio sobre el efecto de los alimentos en una dosis única demostró que 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día tuvo un efecto de los alimentos similar o menor al estudiarlo en condiciones de alimentación alta en grasas y baja en grasas en comparación con 400 mg dos veces al día. La administración de una comida baja en grasas con 1200 mg (2 x 600 mg) de ISENTRESS una vez al día provocó una disminución de 42% en el  $AUC_{0-última}$ , una disminución de 52% en la  $C_{max}$  y una disminución de 16% en  $C_{24hr}$ . La ingesta de una comida alta en grasas provocó un aumento de 1,9% en  $AUC_{0-última}$ , una disminución de 28% en  $C_{max}$  y una disminución de 12% en  $C_{24hr}$ .

**XVIIIb-2. Distribución – Adultos**

Aproximadamente el 83 % de raltegravir se une a las proteínas plasmáticas humanas en el intervalo de concentraciones de 2 a 10 micromolar ( $\mu M$ ).

Raltegravir atravesó fácilmente la placenta en ratas, pero no penetró en el cerebro en una magnitud apreciable.

En dos estudios en pacientes infectados por el VIH-1 que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día, raltegravir fue detectado fácilmente en el líquido cefalorraquídeo. En el primer estudio (n=18) la mediana de las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo fue del 5,8% (intervalo de 1 a 53,5%) de la correspondiente concentración en plasma. En el segundo estudio (n=16), la mediana de las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo fue del 3% (intervalo de 1 a 61%) de la correspondiente concentración en plasma. Estas proporciones de medianas son aproximadamente de 3 a 6 veces inferiores que la fracción libre de raltegravir en plasma.

**XVIIIb-3. Metabolismo y Eliminación - Adultos**

La semivida terminal aparente de raltegravir es aproximadamente de 9 horas, con una fase alfa de semivida más corta (aproximadamente 1 hora), que supone la mayor parte del AUC. Tras la administración de una dosis oral de raltegravir marcado radiactivamente, aproximadamente el 51 % de la dosis se excretó por las heces y el 32 % por la orina. En las heces sólo estaba presente raltegravir, gran parte del cual es probable que procediera de la hidrólisis de raltegravir-glucurónido secretado en la bilis, como se observó en especies de animales en los estudios preclínicos. En la orina se detectaron dos compuestos, raltegravir y raltegravir-glucurónido, los cuales representaron aproximadamente el 9 % y el 23 % de la dosis, respectivamente. El principal compuesto en la circulación sanguínea fue raltegravir y representó aproximadamente el 70 % de la radiactividad total; el resto de radiactividad en el plasma estaba en forma de raltegravir-glucurónido. Estudios en los que se utilizaron inhibidores químicos selectivos de isoformas y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) expresados en el ADNc han demostrado que la UGT1A1 es la principal enzima responsable de la formación de raltegravir-glucurónido. Por tanto, los datos indican que el principal mecanismo de depuración de raltegravir en los seres humanos es la glucuronidación mediada por la UGT1A1.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**XVIIIb-4. Características en Pacientes**

**Sexo**

Se realizó un estudio en adultos jóvenes, de ambos sexos, sanos, sobre la farmacocinética de raltegravir. Además se evaluó el efecto del sexo del paciente en un análisis compuesto con datos de farmacocinética de 103 sujetos sanos y 28 pacientes con VIH que recibieron monoterapia de raltegravir en ayunas. El efecto del sexo también se evaluó en un análisis de la población de estudios de farmacocinética de 80 sujetos sanos y de pacientes con VIH que recibieron raltegravir solo o en combinación con otros medicamentos con o sin ayuno. No hubo diferencias clínicamente importantes debido al sexo. No es necesario ajustar la dosis.

**Edad**

El efecto de la edad (18 años o mayores) en la farmacocinética de raltegravir fue evaluado en un análisis compuesto y el análisis farmacocinético de la población. No hubo un efecto clínicamente significativo de la edad en la farmacocinética de raltegravir. No se requiere ajuste de dosis.

**Población pediátrica**

Según un estudio de comparación de formulación en voluntarios adultos sanos, el comprimido masticable tiene una mayor biodisponibilidad oral en comparación con el comprimido de 400 mg. En este estudio, la administración del comprimido masticable con una comida rica en grasa condujo a un promedio de un 6 % de reducción en el AUC, de un 62 % de disminución en la  $C_{m\acute{a}x}$  y de un 188 % de aumento en la  $C_{12hr}$  en comparación con la administración en ayunas. La administración del comprimido masticable con una comida rica en grasa no afecta a la farmacocinética de raltegravir de forma clínicamente relevante, por lo que el comprimido masticable se puede administrar sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

Las dosis recomendadas para los niños y adolescentes entre 2 años y 18 años de edad infectados con VIH (véase III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN) resultó en un perfil farmacocinético de raltegravir similar al que se observó en adultos que recibieron 400 mg dos veces al día. La Tabla 10 muestra los parámetros farmacocinéticos en los comprimidos de 400 mg

**Tabla 10: Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir en el estudio IMPAACT P1066 siguiendo las pautas de dosificación recomendadas en la sección de DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

Peso Corporal	Formulación	Dosis	N*	Media geométrica (%CV) AUC <sub>0-12hr</sub> (µM•hr)	Media geométrica (%CV) C <sub>12hr</sub> (nM)
≥ 25 kg	Comprimido Recubierto	400 mg dos veces al día	18	14.1 (121%)	233 (157%)
> 25 kg	<del>Comprimido Masticable</del>	<del>Dosificación en función del peso, ver Tabla 1</del>	<del>9</del>	<del>22.1 (36%)</del>	<del>413 (80%)</del>
11 a menos de 25 kg	<del>Comprimido masticable</del>	<del>Dosificación en función del peso, ver Tabla 2</del>	<del>13</del>	<del>18.6 (69%)</del>	<del>82 (123%)</del>

\*Número de pacientes con resultados farmacocinéticos intensivos en la dosis final recomendada.  
†Coeficiente de variación

No se ha establecido la farmacocinética de raltegravir en niños menores de 4 semanas de edad.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

No se evaluó 1200 mg (2 x 600 mg) de ISENTRESS una vez al día en un estudio clínico pediátrico, sin embargo, se realizaron análisis de modelos y simulaciones de PK en la población. Dado que todas las exposiciones pediátricas simuladas se encuentran dentro de las exposiciones en adultos observadas en ONCEMRK (Protocolo 292) Fase III, y que no existen asuntos de seguridad en los mismos valores de exposición, se considera adecuado un corte a los 40 kg de peso para lograr una administración segura de 1200 mg (2 x 600 mg) de ISENTRESS una vez al día y mantener la eficacia clínica. Estos resultados respaldan el uso de 1200 mg (2 x 600 mg) de ISENTRESS una vez al día en pacientes pediátricos que pesen al menos 40 kg.

**Raza**

El efecto de la raza en la farmacocinética de raltegravir se evaluó en un análisis compuesto. No se observó un efecto clínico importante en función a la raza en la farmacocinética de raltegravir. No es necesario ajustar la dosis.

**Índice de Masa Corporal (IMC)**

El análisis compuesto evaluó el efecto del IMC en la farmacocinética de raltegravir en pacientes adultos. No se observó un efecto clínico importante del IMC sobre la farmacocinética de raltegravir. Además, en el análisis de la población que participó en los estudios de farmacocinética, no se encontró un efecto clínico significativo en la farmacocinética de raltegravir en relación al peso corporal. No es necesario ajustar la dosis.

**Insuficiencia Hepática**

Raltegravir se elimina principalmente por glucuronidación en el hígado. Un estudio de la farmacocinética de raltegravir se realizó en pacientes adultos con insuficiencia hepática moderada. Además, la insuficiencia hepática se evaluó en el análisis compuesto de farmacocinética. No hubo diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética entre los pacientes con insuficiencia hepática moderada y los sujetos sanos. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se han realizado estudios de insuficiencia hepática con 1200 mg (2 x 600 mg) de ISENTRESS una vez al día; sin embargo, en base a los resultados con comprimidos de 400 mg de ISENTRESS dos veces al día, no se espera un resultado clínicamente significativo en los pacientes con insuficiencia hepática de leve y moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática severa en la farmacocinética de raltegravir.

**Insuficiencia Renal**

La depuración renal de medicamento intacto es una vía de eliminación menor. Se realizó un estudio de farmacocinética de raltegravir en pacientes adultos con insuficiencia renal severa. Adicionalmente, la insuficiencia renal se evaluó en el análisis compuesto de farmacocinética. No hubo diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética entre los pacientes con insuficiencia renal severa y los sujetos sanos, por lo cual no se requiere ajustar la dosis. No se han realizado estudios de insuficiencia renal con 1200 mg (2 x 600 mg) de ISENTRESS una vez al día; sin embargo, en base a los resultados con comprimidos de 400 mg de ISENTRESS dos veces al día, no se anticipa un resultado clínicamente importante. Debido a que se desconoce la magnitud con la que se puede dializar el raltegravir, el fármaco no debe administrarse antes de una sesión de diálisis.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Polimorfismo UGT1A1**

No hay evidencia de que los polimorfismos comunes de UGT1A1 alteren la farmacocinética del raltegravir en un grado clínicamente significativo. En una comparación de 30 sujetos adultos con el genotipo \*28/\*28 (asociado con una actividad reducida de UGT1A1) con 27 sujetos adultos con el genotipo de tipo silvestre, la media geométrica promedio (IC 90%) del AUC fue 1.41 (0.96, 2.09).

**XVIIIc. Farmacodinamia****Actividad antiviral in vitro**

Concentraciones de raltegravir de  $31 \pm 20$  nM resultaron en una inhibición de 95% (IC<sub>95</sub>) de la diseminación viral (en relación a cultivos infectados con virus no tratados) en cultivos de linfocitos T humanos infectados con la variante H9IIIB de la línea celular adaptada de VIH-1. Además, concentraciones de raltegravir de 6 a 50 nM inhibieron en 95% la diseminación viral en cultivos de células mononucleares periféricas sanguíneas humanas activadas por mitógenos infectadas con varios aislados clínicos primarios del VIH-1, incluyendo aislados de 5 subtipos no-B, y aislados resistentes a inhibidores de la transcriptasa inversa y a inhibidores de la proteasa. En un ensayo de infección de un solo-ciclo, raltegravir inhibió la infección de 23 aislados del VIH que representaban 5 subtipos no-B y 5 formas recombinantes circulantes con valores IC<sub>50</sub> en un intervalo de 5 a 12 nM.

Raltegravir también inhibió la replicación de aislados de VIH-2 cuando se probó en células CEMx174 (IC<sub>95</sub> = 6 nM). Se observó actividad aditiva o sinérgica antirretroviral cuando células linfoides T humanas infectadas con la variante H9IIIB del VIH-1 fueron incubadas con raltegravir en combinación con inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de los nucleósidos (zidovudina, zalcitabina, estavudina, abacavir, tenofovir, didanosina, o lamivudina); inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (efavirenz, nevirapina, o delavirdina); inhibidores de proteasa (indinavir, saquinavir, ritonavir, amprenavir, lopinavir, nelfinavir, o atazanavir); o el inhibidor de la entrada enfuvirtida.

*Resistencia a Medicamentos*

Las mutaciones observadas en la integrasa del VIH-1 que contribuyen a la resistencia a raltegravir (sea *in vitro* o en pacientes tratados con raltegravir) generalmente incluyeron una sustitución ya fuera en la posición Y143 (cambiada a C, H o R) o Q148 (cambiada a H, K, o R) o N155 (cambiada a H) más una o más mutaciones adicionales (ej. L74I/M, E92Q, E138A/K, G140A/S, o V151I).

Los virus recombinantes que contienen una mutación primaria simple (Q148H, K o R, o N155H) mostraron una capacidad de replicación disminuida y sensibilidad reducida a raltegravir *in vitro*. Las mutaciones secundarias disminuyeron aún más la sensibilidad a raltegravir y algunas veces actuaron como mutaciones compensatorias para la capacidad de replicación viral.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

Las mutaciones que confieren resistencia a raltegravir generalmente también confieren resistencia a elvitegravir, un inhibidor de la transferencia de las hebras mediada por la integrasa. Las mutaciones en el aminoácido 143 confieren mayor resistencia a raltegravir que a elvitegravir y la mutación E92Q confiere mayor resistencia a elvitegravir que a raltegravir. Los virus que albergan una mutación en el aminoácido 148, junto con una o más mutaciones adicionales de resistencia a raltegravir, pueden tener también resistencia clínicamente significativa a dolutegravir.

*Electrofisiología Cardíaca*

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, cruzado, a 31 sujetos sanos se les administró una dosis oral única supraterapéutica de raltegravir de 1600 mg y placebo. No se observó efecto en el intervalo QTc. El pico de concentración plasmática de raltegravir fue aproximadamente 4 veces mayor que el pico de las concentraciones después de una dosis de 400 mg.

**XVIII.d. Estudios Clínicos**

**Descripción de Estudios Clínicos**

**Adultos**

La evidencia de eficacia prolongada de ISENTRESS se basa en el análisis de los datos de 96 semanas obtenidos de 2 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 (Protocolos 018 y 019), en pacientes adultos infectados por VIH-1 que recibieron previamente tratamiento antirretroviral y el análisis de los datos de 240 semanas de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con producto activo, STARMARK (P021) que evaluó 400 mg de ISENTRESS dos veces al día en pacientes adultos que no habían recibido tratamiento, y el análisis de datos de 48 semanas a partir de un ensayo aleatorizado, doble-ciego y con control activo, ONCEMRK (P292) que evaluó 1200 mg (2 x 600 mg) de ISENTRESS una vez al día en pacientes adultos que no habían recibido tratamiento..

***Pacientes que Recibieron Tratamiento Previo***

BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 son estudios de Fase 3 para evaluar la seguridad y la actividad antirretroviral de ISENTRESS 400 mg dos veces por día en combinación con un tratamiento de base optimizado (TBO), comparado con el TBO solo, en pacientes infectados por VIH, mayores de 16 años, con resistencia documentada a por lo menos 1 medicamento en cada una de las 3 clases (NRTIs, NNRTIs o PIs) de terapia antirretroviral. La aleatorización se estratificó por grado de resistencia al PI (1PI frente a >1PI) y el uso de enfuvirtida en el TBO. Antes de la aleatorización, el TBO fue seleccionado por el investigador sobre la base de pruebas de resistencia genotípica/fenotípica y los antecedentes de tratamiento antirretroviral (TAR) previo.

La Tabla 11 muestra las características demográficas entre los pacientes del grupo que recibió ISENTRESS 400 mg dos veces por día y los pacientes en el grupo que recibió placebo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

Tabla 11: Características Basales

BENCHMRK 1 y 2 Combinados	ISENTRESS 400 mg dos veces por día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)
<b>Sexo n (%)</b>		
Masculino	405 (87.7)	210 (88.6)
Femenino	57 (12.3)	27 (11.4)
<b>Raza n (%)</b>		
Blanca	301 (65.2)	173 (73.0)
Negra	65 (14.1)	26 (11.0)
Asiática	16 (3.5)	6 (2.5)
Hispana	53 (11.5)	19 (8.0)
Otras	27 (5.8)	13 (5.5)
<b>Edad (años)</b>		
Mediana (min, máx.)	45.0 (16 a 74)	45.0 (17 a 70)
<b>Recuento de células CD4</b>		
Mediana (min, máx.), células/mm <sup>3</sup>	119 (1 a 792)	123 (0 a 759)
≤50 células/mm <sup>3</sup> , n (%)	146 (31.6)	78 (32.9)
50< y ≤200 células/mm <sup>3</sup> , n (%)	173 (37.4)	85 (35.9)
<b>ARN-VIH en Plasma</b>		
Mediana (min, máx.), log <sub>10</sub> copias/mL	4.8 (2.3 a 5.9)	4.7 (2.3 a 5.9)
>100,000 copias/mL, n (%)	165 (35.7)	78 (32.9)
<b>Antecedente de SIDA n (%)</b>		
Si	427 (92.4)	215 (90.7)
<b>Uso Previo de TAR, Mediana (1<sup>er</sup> Cuartil, 3<sup>er</sup> Cuartil)</b>		
Años de Uso de TAR	10.1 (7.3 a 12.1)	10.2 (7.9 a 12.4)
Número de TAR	12.0 (9 a 15)	12.0 (9 a 14)
<b>Coinfección por Hepatitis<sup>†</sup> n (%)</b>		
No Hepatitis B o C	385 (83.3)	200 (84.4)
Solo Hepatitis B	36 (7.8)	7 (3.0)
Solo Hepatitis C	37 (8.0)	28 (11.8)
Coinfección por Hepatitis B y C	4 (0.9)	2 (0.8)
<b>Estrato n (%)</b>		
Enfuvirtida en OBT	175 (37.9)	89 (37.6)
Resistencia a ≥2 PI	447 (96.8)	226 (95.4)

<sup>†</sup> Antígeno de superficie de la hepatitis B positivo o anticuerpo de la hepatitis C positivo

En la Tabla 12 se comparan las características de la terapia de base optimizada al inicio del estudio en el grupo que recibió ISENTRESS 400 mg dos veces al día y los pacientes en el grupo de control.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

Tabla 12: Características de Terapia de Base Optimizada al Inicio del Estudio

BENCHMRK 1 y 2 Combinada	ISENTRESS 400 mg dos veces por día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)
<b>Número de TAR en TBO</b>		
Mediana (min, máx.)	4.0 (1 a 7)	4.0 (2 a 7)
<b>Número de PI Activos en TBO por Prueba de Resistencia Fenotípica †</b>		
0	165 (35.7)	96 (40.5)
1 o más	278 (60.2)	137 (57.8)
<b>Puntuación de la Sensibilidad Fenotípica (PSF) ‡</b>		
0	67(14.5)	43(18.1)
1	144(31.2)	71(30.0)
2	142 (30.7)	66 (27.8)
3 o más	85 (18.4)	48 (20.3)
<b>Puntuación de la Sensibilidad Genotípica (PSG) ‡</b>		
0	116 (25.1)	65(27.4)
1	177(38.3)	95(40.1)
2	111 (24.0)	49 (20.7)
3 ó mas	51 (11.0)	23 (9.7)

†El uso de darunavir en TBO en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con darunavir se contó como un PI activo.  
‡ Puntuación de la Sensibilidad Fenotípica (PSF) y la Puntuación de la Sensibilidad Genotípica (PSG) se definieron como la totalidad de TAR orales en TBO a los que la cepa viral de un paciente mostró sensibilidad fenotípica y sensibilidad genotípica, respectivamente, sobre la base de pruebas de resistencia fenotípica y genotípica. El uso de enfuvirtida en TBO en pacientes que no habían recibido enfuvirtida se contó como un fármaco activo en TBO en la PSF y PSF. De manera similar, el uso de darunavir en TBO en pacientes que no habían recibido darunavir se contó como un fármaco activo en TBO.

En la Tabla 13 se muestran los resultados de la Semana 48 y 96 para los 699 pacientes aleatorizados y tratados con la dosis recomendada de ISENTRESS 400 mg dos veces por día o con el fármaco comparador en los estudios BENCHMRK 1 y 2 combinados.

Tabla 13: Resultados por Grupo de Tratamiento en la Semana 48 y 96

Estudios Aleatorizados Protocolo 018 y 019	Resultado en la Semana 48		Resultado en la Semana 96	
	ISENTRESS 400 mg dos veces al día. (N=462) n (%)	Placebo (N=237) n (%)	ISENTRESS 400 mg dos veces por día (N=462) n (%)	Placebo (N=237) n (%)
Pacientes con ARN-VIH menor de 400 copias/mL*	332 (72.3)	88 (37.1)	283 (61.5)	67 (28.3)
Pacientes con ARN-VIH menor de 50 copias/mL*	285 (62.1)	78 (32.9)	262 (57.0)	62 (26.2)
Pacientes con disminución mayor de 1 Log <sub>10</sub> en ARN-VIH o ARN-VIH menor de 400 copias/mL*	348 (75.8)	94 (39.7)	294 (63.9)	69 (29.1)
Cambio promedio de ARN-VIH con respecto al valor inicial (Log <sub>10</sub> copias/mL)*	-1.71	-0.78	-1.51	-0.60
Recuento promedio de células CD4 con respecto al valor inicial (células/mm <sup>3</sup> )*	109.4	44.6	123.4	48.9
Fracaso Viroológico (confirmado)†	105 (22.7)	134 (56.5)	150 (32.5)	148 (62.4)
No responde al tratamiento	12 (2.6)	72 (30.4)	12 (2.6)	72 (30.4)
Rebote	93 (20.1)	62 (26.2)	138 (29.9)	76 (32.1)
Muerte‡	10 (2.2)	6 (2.5)	13 (2.8)	6 (2.5)
Condiciones que Definen el SIDA, Adjudicadas (ADC por sus siglas en inglés)‡	17 (3.7)	11 (4.6)	18 (3.9)	11 (4.6)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

Descontinuación debida a experiencias clínicas adversas <sup>†</sup>	10 (2.2)	7 (3.0)	16 (3.5)	10 (4.2)
Descontinuación debida a experiencias de laboratorio adversas <sup>†</sup>	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Descontinuación debida a otras razones <sup>†§</sup>	11 (2.4)	4 (1.7)	38 (8.2)	19 (8.0)

<sup>†</sup> Enfoque en el manejo de valores omitidos: Para criterios de valoración binarios (proporciones), Persona que no completa el tratamiento=Fracaso del tratamiento. Para el cambio con respecto al valor basal en el log<sub>10</sub> de ARN-VIH y cambio en el recuento de células CD4, el enfoque de Fracaso Observado (FO) asume que el valor basal fue imputado para los pacientes que suspendieron la terapia asignada debido a una falta de eficacia.

<sup>†</sup> Fracaso virológico: definido como pacientes que no respondieron al tratamiento y que lograron una reducción >1.0 log<sub>10</sub> de ARN-VIH o ARN-VIH < 400 copias/mL para la Semana 16, o rebote viral, el cual fue definido como: (a) ARN-VIH >400 copias/mL (en 2 medidas consecutivas con al menos 1 semana de diferencia) después de la respuesta inicial con ARN-VIH <400 copias/mL, o (b) un aumento >1.0 log<sub>10</sub> en ARN-VIH por arriba del nivel inferior (en 2 medidas consecutivas con al menos 1 semana de diferencia).

<sup>†</sup> Resultado en la Semana 48 incluyó los datos de por lo menos 48 semanas. Los resultados de la Semana 96 incluyeron datos hasta la Semana 96

<sup>§</sup> Incluye abandono de seguimiento, pacientes que retiraron el consentimiento, incumplimiento, violación del protocolo y otras razones

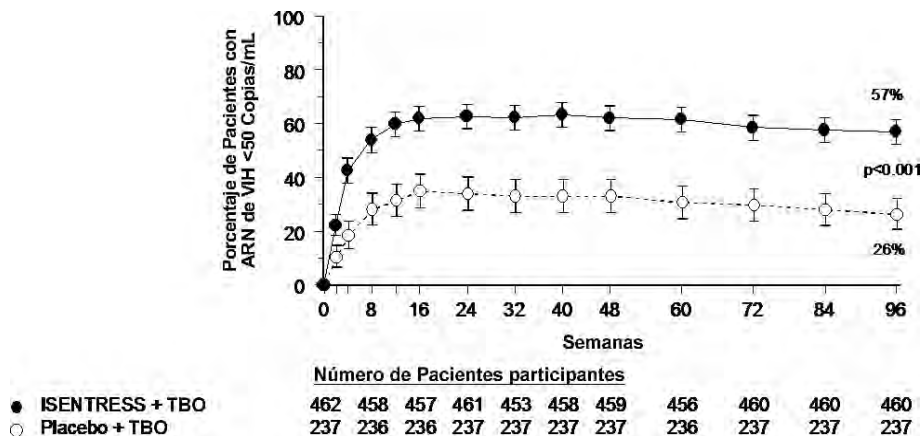
Nota: ISENTRESS y Placebo se administraron con Terapia de Base Optimizada (TBO).

N = Número de pacientes en cada grupo de tratamiento.

El porcentaje (intervalo de confianza 95%) de pacientes que alcanzaron ARN-VIH < 50 copias/mL según tiempo se muestra en la Figura 1 como Persona que No Completaron el tratamiento = Fracaso del Tratamiento (NC=F).

**Figura 1**

**Proporción de Pacientes con ARN-VIH <50 Copias/mL (IC 95%) según tiempo (NC=F)**



En la tabla 14 se muestra la respuesta virológica en la Semana 96 por puntuación basal de sensibilidad genotípica y fenotípica.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

Tabla 14: Respuesta Viroológica en la Semana 96 por  
Puntuación Basal de Sensibilidad Genotípica y Fenotípica †

BENCHMRK 1 y 2 Combinado	ISENTRESS 400 mg dos veces por día + TBO (N = 462)			Placebo + TBO (N =237)		
	n	Porcentaje con ARN-VIH <400 copias/mL en la Semana 96	Porcentaje con ARN-VIH <50 copias/mL en Semana 96	n	Porcentaje con ARN-VIH <400 copias/mL en la Semana 96	Porcentaje con ARN-VIH <50 copias/mL en la Semana 96
	<b>Puntuación de Sensibilidad Fenotípica (PSF)‡</b>					
0	63	51	48	43	5	5
1	131	69	65	68	26	24
2	134	74	69	60	37	35
3 o más	74	62	54	40	53	48
<b>Puntuación de Sensibilidad Genotípica (PSG)‡</b>						
0	111	46	41	64	5	5
1	160	76	72	89	31	28
2	102	75	70	41	61	61
3 o más	45	62	53	21	48	38

†Abordaje de Falla Observada  
‡La Puntuación de la Sensibilidad Fenotípica (PSF) y la Puntuación de la Sensibilidad Genotípica (PSG) se definieron como la totalidad de TAR orales en TBO a los que la cepa viral de un sujeto mostró sensibilidad fenotípica y sensibilidad genotípica, respectivamente, sobre la base de pruebas de resistencia fenotípica y genotípica. El uso de enfuvirtida en TBO en pacientes que no habían recibido enfuvirtida se contó como un fármaco activo en TBO en la PSG y PSF. De manera similar, el uso de darunavir en TBO en sujetos que no habían recibido darunavir se contó como un fármaco activo en TBO.

*Cambio en Pacientes Suprimidos de Lopinavir (+) Ritonavir a Raltegravir*

Los estudios SWITCHMRK 1 & 2 evaluaron a los pacientes infectados con VIH que recibieron terapia supresora (selección de ARN-VIH <50 copias/ml; régimen estable >3 meses) con lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 tabletas dos veces al día y al menos 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa y aleatorizados 1:1 para continuar lopinavir (+) ritonavir 2 tabletas dos veces al día (n=174 y n=178, respectivamente) o reemplazar lopinavir (+) ritonavir con raltegravir 400 mg dos veces al día (n=174 y n=176, respectivamente). Los pacientes con antecedentes de falla virológica no fueron excluidos y el número de terapias antirretrovirales previas no fue limitado.

Estos estudios fueron terminados después del análisis primario de la eficacia en la Semana 24 porque fracasaron en demostrar la no inferioridad de raltegravir en comparación a

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

lopinavir (+) ritonavir. En ambos estudios en la Semana 24, la supresión de ARN-VIH a menos de 50 copias/ml se mantuvo en 84.4% del grupo de raltegravir versus el 90.6% del grupo de lopinavir (+) ritonavir, (No Completaron = Fracaso). En pacientes que no habían experimentado fracaso virológico antes de la entrada al estudio, se observaron tasas de respuesta virológica similares en los grupos de raltegravir y lopinavir (+) ritonavir.

***Pacientes sin Tratamiento Previo***

STARTMRK es un estudio de Fase III para evaluar la seguridad y actividad antirretroviral de ISENTRESS 400 mg dos veces por día + emtricitabina (+) tenofovir comparado con efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir en pacientes infectados con VIH, sin tratamiento previo, con ARN-VIH > 5000 copias/mL. La asignación aleatoria fue estratificada mediante selección de pacientes por nivel de ARN-VIH ( $\leq 50,000$  copias/mL; y > 50,000 copias/mL) y por su estado de hepatitis.

La Tabla 15 muestra las características demográficas entre los pacientes en el grupo que recibió ISENTRESS 400 mg dos veces por día y los pacientes en el grupo que recibió efavirenz.

**Tabla 15: Características Basales de los Pacientes**

	ISENTRESS 400 mg dos veces/día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)	Total (N = 563)
<b>Sexo n (%)</b>			
Masculino	227 (80.8)	231 (81.9)	458 (81.3)
Femenino	54 (19.2)	51 (18.1)	105 (18.7)
<b>Raza n (%)</b>			
Blanca	116 (41.3)	123 (43.6)	239 (42.5)
Negra	33 (11.7)	23 (8.2)	56 (9.9)
Asiática	36 (12.8)	32 (11.3)	68 (12.1)
Hispana	60 (21.4)	67 (23.8)	127 (22.6)
Americano Nativo	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Multirracial	35 (12.5)	36 (12.8)	71 (12.6)
<b>Región n (%)</b>			
Latinoamérica	99 (35.2)	97 (34.4)	196 (34.8)
Sudeste Asiático	34 (12.1)	29 (10.3)	63 (11.2)
Norteamérica	82 (29.2)	90 (31.9)	172 (30.6)
UE/Australia	66 (23.5)	66 (23.4)	132 (23.4)
<b>Edad (años)</b>			
18-64 n (%)	279 (99.3)	278 (98.6)	557 (98.9)
$\geq 65$ n (%)	2 (0.7)	4 (1.4)	6 (1.1)
Media (Desviación Estándar)	37.6 (9.0)	36.9 (10.0)	37.2 (9.5)
Mediana (min, máx.)	37.0 (19 a 67)	36.0 (19 a 71)	37.0 (19 a 71)
<b>Recuento de Células CD4 (células/microL)</b>			
N <sup>†</sup>	281	281	562
Media (Desviación Estándar)	218.9 (124.2)	217.4 (133.6)	218.1 (128.8)
Mediana (min, máx.)	212.0 (1 a 620)	204.0 (4 a 807)	207.5 (1 a 807)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

	ISENTRESS 400 mg dos veces/día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)	Total (N = 563)
<b>ARN-VIH en Plasma (log10 copias/mL)</b>			
N <sup>†</sup>	281	282	563
Media (Desviación Estándar)	5.0 (0.6)	5.0 (0.6)	5.0 (0.6)
Mediana (min, máx.)	5.1 (2.6 a 5.9)	5.0 (3.6 a 5.9)	5.0 (2.6 a 5.9)
<b>ARN-VIH en Plasma (copias/mL)</b>			
N <sup>†</sup>	281	282	563
Media Geométrica	103205	106215	104702
Mediana (min, máx.)	114000 (400 a 750000)	104000 (4410 a 750000)	110000 (400 a 750000)
<b>Antecedente de SIDA n (%)</b>			
Si	52 (18.5)	59 (20.9)	111(19.7)
<b>Estrato n (%)</b>			
Selección ARN-VIH ≤50,000	75 (26.7)	80 (28.4)	155 (27.5)
Hepatitis B o C Positiva <sup>‡</sup>	18 (6.4)	16 (5.7)	34 (6.0)
<b>Subtipo Viral n (%)</b>			
Pertenece al Subtipo B	219 (77.9)	230 (81.6)	449 (79.8)
No Pertenece al Subtipo B <sup>§</sup>	59 (21.0)	47 (16.7)	106 (18.8)
Faltante	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (1.4)
<b>ARN-VIH en Plasma Basal<sup>†</sup> n (%)</b>			
≤50,000 copias/mL	79 (28.1)	84 (29.8)	163 (29.0)
>50,000 copias/mL	202 (71.9)	198 (70.2)	400 (71.0)
≤100,000 copias/mL	127 (45.2)	139 (49.3)	266 (47.2)
>100,000 copias/mL	154 (54.8)	143 (50.7)	297 (52.8)
<b>Recuento Basal de Células CD4 n (%)</b>			
≤50 células/mm <sup>3</sup>	27 (9.6)	31 (11.0)	58 (10.3)
>50 células/mm <sup>3</sup> y ≤200 células/mm <sup>3</sup>	104 (37.0)	105 (37.2)	209 (37.1)
>200 células/mm <sup>3</sup>	150 (53.4)	145 (51.4)	295 (52.4)
Faltante	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
<sup>†</sup> Se excluyen pacientes con resultados faltantes. <sup>‡</sup> Evidencia de Prueba de antígeno de superficie de la hepatitis B o evidencia de ARN de VHC por prueba cuantitativa de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el Virus de la hepatitis C. <sup>§</sup> Subtipos que no pertenecen al Subtipo B (# de pacientes): Pertenecen a los subtipos A (4), A/C (1), A/G (2), A1(1), AE (29), AG (12), BF (6), C (37), D (2), F (2), F1 (5), G (2), Complejo (3) Notas: ISENTRESS y efavirenz fueron administrados con emtricitabina (+) tenofovir. N = Número de pacientes en cada grupo. n (%) = Número (porcentaje) de pacientes en cada sub-categoría			

**En cuanto a la variable principal de eficacia, la proporción (%) de pacientes que alcanzan ARN del VIH < 50 copias/ml en la semana 48 fue 241/280 (86,1 %) en el grupo que recibía raltegravir y 230/281 (81,9 %) en el grupo que recibía efavirenz. La diferencia en el tratamiento (raltegravir -efavirenz) fue**



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg

**4,2 % con el correspondiente IC del 95 % de (-1,9; 10,3) que establece que raltegravir no es inferior a efavirenz (valor p para la no inferioridad < 0,001).**

**A la semana 240, la diferencia de tratamiento (raltegravir - efavirenz) fue 9,5 % con el correspondiente IC del 95 % de (1,7; 17,3).**

En el análisis de la semana 240, el régimen de ISENTRESS fue superior al régimen de efavirenz basado en la eficacia virológica e inmunológica. Los resultados de la Semana 48 y 240 en el STARTMRK se muestran en la Tabla 16.

**Tabla 16: Resultados por Grupo de Tratamiento hasta la Semana 48 y 240\***

Estudio Aleatorizado Protocolo 021	Resultado en la Semana 48			Resultado en la Semana 240		
	ISENTRESS 400 mg 2 veces/día (N=281) n (%)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N=282) n (%)	Diferencia (ISENTRESS – Efavirenz) (CI <sup>†</sup> )	ISENTRESS 400 mg 2 veces/día (N=281) n (%)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N=282) n (%)	Diferencia (ISENTRESS – Efavirenz) (CI <sup>†</sup> )
Pacientes con ARN-VIH menor de 50 copias/mL* <sup>†</sup>	241 (86.1)	230 (81.9)	4.2% (-1.9, 10.3)	198 (71.0)	171 (61.3)	9.5% (1.7, 17.3)
Pacientes con ARN-VIH menor de 400 copias/mL* <sup>†</sup>	252 (90.0)	241 (85.8)	4.1% (-1.3, 9.7)	206 (73.8)	181 (64.9)	8.8% (1.2, 16.4)
Cambio promedio en el recuento de células CD4 con respecto al valor basal (células/mm <sup>3</sup> ) <sup>†</sup>	189.1	163.3	25.8 (4.4, 47.2)	373.7	311.6	62.1 ( 21.9, 102.2)
Fracaso Viroológico (confirmado) <sup>‡</sup> (<50)	27 (9.6)	39 (13.8)		55 (19.6)	59 (20.9)	
No responden al tratamiento	10 (3.6)	24 (8.5)		10 (3.6)	24 (8.5)	
Rebote	17 (6.0)	15 (5.3)		45 (16.0)	35 (12.4)	
Muerte	2 (0.7)	0 (0.0)		5 (1.8)	5 (1.8)	
Descontinuación debido a experiencias clínicas adversas	8 (2.8)	17 (6.0)		14 (5.0)	25 (8.9)	
Descontinuación debido a experiencias de laboratorio adversas	0 (0.0)	1 (0.4)		0 (0.0)	3 (1.1)	
Descontinuación debido a otras razones <sup>§</sup>	12 (4.3)	15 (5.3)		51 (18.1)	60 (21.3)	

\*Se concluye que ISENTRESS no es inferior a efavirenz si el límite inferior del IC 95% para la diferencia en la respuesta porcentual se encuentra por encima de los -12 puntos porcentuales. Adicionalmente se puede concluir que ISENTRESS es superior a efavirenz si el límite inferior sobrepasa el cero.

<sup>†</sup>El enfoque en el manejo de valores omitidos: Para criterios de valoración binarios (proporciones), Persona que no completa el tratamiento=Fracaso del tratamiento. Para el cambio con respecto al valor basal en el recuento de células CD4, el enfoque de Fracaso Observado (FO) asume que el valor basal fue imputado para los pacientes que suspendieron la terapia asignada debido a una falta de eficacia.

<sup>‡</sup>Fracaso virológico: definido como pacientes que no respondieron al tratamiento y que presentan (1) ARN-VIH > 50 copias/mL al momento de la suspensión y que suspendieron de forma prematura la terapia de estudio o (2) ARN-VIH > 50 copias/mL en la Semana 24; o rebote viral para aquellos pacientes con ARN-VIH > 50 copias/mL (en 2 mediciones consecutivas separadas por 1 semana por lo menos) después de la respuesta inicial con ARN-VIH < 50 copias/mL.

<sup>§</sup>Incluye abandono de seguimiento, pacientes que retiraron el consentimiento, incumplimiento, violación del protocolo y otras razones

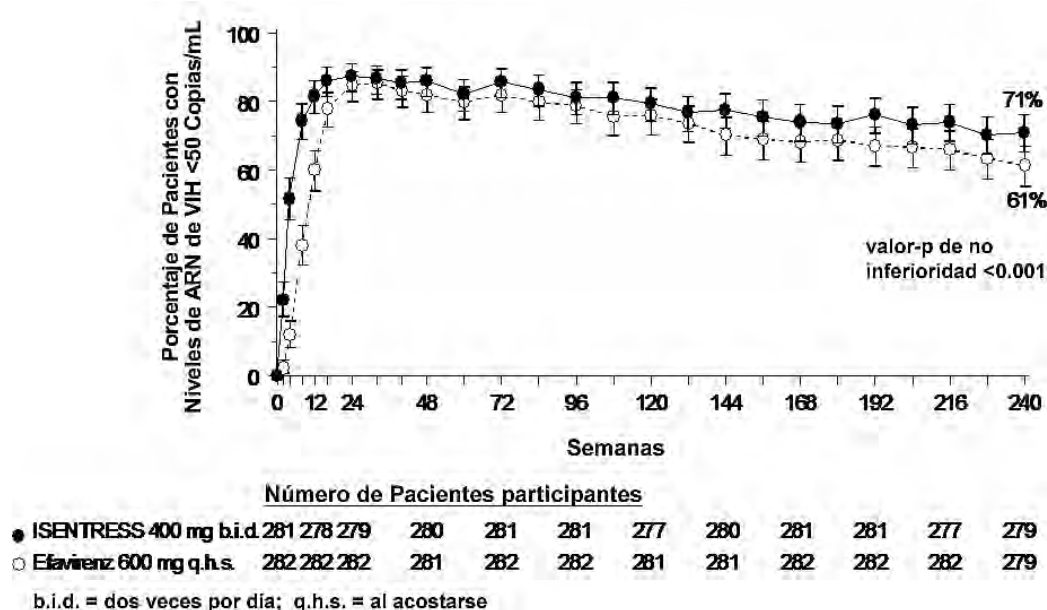
Nota: ISENTRESS y Efavirenz se administraron con TRUVADA.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

n (%) = Número (Porcentaje) de pacientes en cada categoría.

La Figura 2 presenta la proporción de pacientes con ARN-VIH en plasma < 50 copias/mL según el tiempo por grupo de tratamiento. Los pacientes con ISENTRESS lograron la supresión viral (ARN-VIH < 50 copias/mL) antes que aquellos que recibieron EFV. Hasta las semanas 240 de tratamiento, 71% en el grupo que recibió ISENTRESS 400 mg dos veces por día y 61% en el grupo comparador, lograron ARN-VIH < 50 copias/mL (abordaje NC=F).

**Figura 2**  
**Proporción de Pacientes con ARN-VIH <50 Copias/mL (IC 95%) según Tiempo (NC=F)**



En el ensayo STARTMRK de terapia de combinación antirretroviral en los pacientes sin tratamiento previo, ISENTRESS con emtricitabina (+) tenofovir, demostraron una consistente eficacia virológica e inmunológica en relación a efavirenz con emtricitabina (+) tenofovir a lo largo de los factores pronósticos basales y demográficos, incluyendo el nivel de ARN-VIH en plasma basal > 100,000 copias/mL, células CD4 basal ≤50 células/mm<sup>3</sup>, grupos demográficos (incluyendo edad, sexo, región y raza), situación de coinfección de hepatitis viral (hepatitis B o C) y subtipos virales (comparando los que no pertenecen al subtipo B como un grupo a los que pertenecen al subtipo B).

Se observó una eficacia consistente de ISENTRESS en todos los subtipos HIV con 89.6% (155/173) y 87.0% (40/46) de pacientes con subtipos B y con subtipos diferentes de B respectivamente, logrando ARN-VIH < 50 copias/mL en la semana 240 (abordaje OF)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

Hasta las semanas 240 de tratamiento, ISENTRESS demostró efectos mínimos en los lípidos séricos con pequeños aumentos en el colesterol total, HDL-C, LDL-C, triglicéridos y colesterol no-HDL. El grupo tratado con efavirenz tuvo un cambio promedio significativamente más alto con respecto al valor basal en el colesterol total, HDL-C, LDL-C, triglicéridos y Colesterol no-HDL (ver XII HALLAZGOS DE ANALISIS DE LABORATORIO, Lípidos, Cambios con respecto al valor Basal).

**ONCEMRK (Protocolo 292; 1200 mg de ISENTRESS [2 x 600 mg] una vez al día)**

ONCEMRK es un estudio Fase III para evaluar la seguridad y actividad antirretroviral de 1200 mg (2 x 600 mg) de ISENTRESS una vez al día en comparación con 400 mg de ISENTRESS dos veces al día, ambos en combinación con emtricitabina (+) tenofovir, en pacientes infectados con VIH que no hayan sido tratados anteriormente con  $\geq 1000$  copias/mL de ARN de VIH. La aleatorización se estratificó según el examen del nivel de ARN de VIH ( $\leq 100,000$  copias/mL; y  $>100,000$  copias/mL) y según el estado de hepatitis.

La Tabla 18 muestra las características demográficas de ambos grupos de tratamiento.

**Tabla 18: Características de los sujetos en estado basal según el grupo de tratamiento**

	<b>1200 mg de Raltegravir una vez al día  (N= 531) n (%)</b>	<b>400 mg de Raltegravir dos veces al día  (N= 266) n (%)</b>	<b>Total  (N= 797) n (%)</b>
<b>Género n (%)</b>			
Masculino	440 (82,9)	234 (88,0)	674 (84,6)
Femenino	91(17,1)	32 (12,0)	123 (15,4)
<b>Raza n (%)</b>			
Indígena norteamericano o nativo de Alaska	3 (0,6)	3 (1,1)	6 (0,8)
Asiático	83 (15,6)	40 (15,0)	123 (15,4)
Negro o afroamericano	98 (18,5)	36 (13,5)	134 (16,8)
Múltiple	46 (8,7)	14 (5,3)	60 (7,5)
Nativo hawaiano o de otras islas del Pacífico	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,1)
Blanco	301 (56,7)	172 (64,7)	473 (59,3)
<b>Etnia n (%)</b>			

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

Hispanico o latino	126 (23,7)	52 (19,5)	178 (22,3)
No hispanico o latino	380 (71,6)	205 (77,1)	585 (73,4)
No informada	19 (3,6)	8 (3,0)	27 (3,4)
Desconocida	6 (1,1)	1 (0,4)	7 (0,9)
<b>Región n (%)</b>			
África	43 (8,1)	13 (4,9)	56 (7,0)
Asia/Pacífico	86 (16,2)	46 (17,3)	132 (16,6)
Europa	200 (37,7)	112 (42,1)	312 (39,1)
América latina	77 (14,5)	26 (9,8)	103 (12,9)
Norteamérica	125 (23,5)	69 (25,9)	194 (24,3)
<b>Edad (años)</b>			
18 a 64	527 (99,2)	263 (98,9)	790 (99,1)
>=65	4 (0,8)	3 (1,1)	7 (0,9)
Media (SD)	35,4 (10,3)	36,9 (11,0)	35,9 (10,5)
Mediana (min., máx.)	34,0 (18,66)	35,0 (19,84)	34,0 (18,84)
<b>Recuento celular CD4 en el estado basal (células/mm<sup>3</sup>)</b>			
N†	531	266	797
Media (SD)	407,6 (213,7)	428,9 (217,3)	414,7 (215,0)
Mediana (min., máx.)	380,0 (19,1836)	415,5 (19,1130)	390,0 (19,1836)
<b>Cantidad de células CD4 en el estado basal, núm. (%)</b>			
<=50 células/mm <sup>3</sup>	9 (1,7)	6 (2,3)	15 (1,9)
>50 células/mm <sup>3</sup> y <=200 células/mm <sup>3</sup>	60 (11,3)	31 (11,7)	91 (11,4)
>200 células/mm <sup>3</sup>	462 (87,0)	229 (86,1)	691 (86,7)
<b>ARN de VIH en plasma en el estado basal (log<sub>10</sub> copias/mL)</b>			
N†	531	266	797
Media (SD)	4,6 (0,7)	4,6 (0,7)	4,6 (0,7)
Mediana (min., máx.)	4,6 (1,6, 6,6)	4,6 (2,7, 6,2)	4,6 (1,6, 6,6)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

<b>ARN de VIH en plasma en el estado basal (copias/mL)</b>			
N†	531	266	797
Media geométrica	40518,8	40733,2	40590,2
Mediana (min., máx.)	43890,0 (39, 3910386)	40631,0 (454, 1466713)	42424,0 (39,3910386)
<b>ARN de VIH en plasma en el estado basal n (%)</b>			
<=100.000 copias/mL	382 (71,9)	189 (71,1)	571 (71,6)
>100.000 copias/mL	149 (28,1)	77 (28,9)	226 (28,4)
<b>ARN de VIH en plasma en el estado basal n (%)</b>			
<=500.000 copias/mL	506 (95,3)	251 (94,4)	757 (95,0)
>500.000 copias/mL	25 (4,7)	15 (5,6)	40 (5,0)
<b>Antecedentes de SIDA n (%)</b>			
Sí	79 (14,9)	28 (10,5)	107 (13,4)
No	452 (85,1)	238 (89,5)	690 (86,6)
<b>Estrato n (%)</b>			
Examen de ARN de VIH <= 100.000	382 (71,9)	190 (71,4)	572 (71,8)
Hepatitis B y/o C Positivo††	15 (2,8)	8 (3,0)	23 (2,9)
<b>Estado de hepatitis en el estado basal</b>			
Solo hepatitis B positivo	11 (2,1)	3 (1,1)	14 (1,8)
Solo hepatitis C positivo	4 (0,8)	4 (1,5)	8 (1,0)
Hepatitis B y C positivos	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,1)
<b>Subtipo viral n (%)</b>			
Clade B	335 (63,1)	186 (69,9)	521 (65,4)
No Clade B	194 (36,5)	77 (28,9)	271 (34,0)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

Pendiente	2 (0,4)	3 (1,1)	5 (0,6)
<p>† Se excluyó a los sujetos con resultados pendientes.</p> <p>†† Evidencia del antígeno de superficie de la hepatitis B o de la prueba cuantitativa para la evidencia de ARN de HCV según la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, sigla en inglés) para el virus de hepatitis C. Diecinueve sujetos anteriormente clasificados con hepatitis B o C positiva fueron posteriormente identificados, en base a las pruebas de laboratorio, con hepatitis B y C negativa. Tres sujetos anteriormente clasificados con hepatitis B o C negativa fueron posteriormente identificados, en base a las pruebas de laboratorio, con hepatitis B o C positiva.</p> <p>Nota: Se administraron 1200 mg de raltegravir una vez al día y 400 mg de raltegravir dos veces al día junto con TRUVADA™.</p> <p>N= Cantidad de pacientes aleatorizados y tratados en cada grupo de tratamiento.  n (%) = Cantidad (porcentaje) de pacientes en cada subcategoría.</p>			

En el análisis de 48 semanas, el régimen de 1200 mg (2 x 600 mg) de ISENTRESS una vez al día no fue inferior al régimen de 400 mg de ISENTRESS dos veces al día. En la Tabla 19 se presenta un resumen de la respuesta antirretroviral y el efecto inmunológico en la Semana 48.

**Tabla 19: Análisis de eficacia por grupo de tratamiento en la Semana 48**

Parámetro	Resumen de los datos no ajustados por grupo de tratamiento		Diferencia en el tratamiento (una vez al día – dos veces al día)*
	Raltegravir 1200 mg una vez al día  n/N (%)	Raltegravir 400 mg dos veces al día  n/N (%)	Diferencia estimada (IC de 95%)
<b>Primario</b>			
Proporción de pacientes con ARN de VIH <40 copias/mL†	472/531 (88,9)	235/266 (88,3)	0,5 (-4,2, 5,2)§
<b>Respaldo</b>			
Proporción de pacientes con ARN de	477/531 (89,8)	240/266 (90,2)	-0,4 (-4,9, 4,0)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

VIH <50 copias/mL <sup>†</sup>			
Proporción de pacientes con ARN de VIH <200 copias/mL <sup>†</sup>	484/531 (91,1)	243/266 (91,4)	-0,2 (-4,4, 4,0)
	Media (IC de 95%)	Media (IC de 95%)	Diferencia media (IC de 95%)
<b>Secundario</b>			
Cambio desde el estado basal en el recuento celular CD4 (células/mm <sup>3</sup> ) <sup>‡</sup>	232 (215, 249)	234 (213, 255)	-2,1 (-31, 27)
<p>* Los IC de 95% para las diferencias en el tratamiento en porcentaje de respuesta se calcularon utilizando el método Mantel-Haenszel ajustado al estrato con la diferencia ponderada según la media armónica del tamaño de la muestra por grupo para cada estrato (examen ARN de VIH-1 ≤100.000 copias/mL o ARN de VIH-1 &gt;100.000 copias/mL). El IC de 95% CI para la diferencia media en el cambio de CD4 estuvo basado en la distribución de t.</p> <p>† NC=F: participantes que no finalizaron=Falla según lo que define el enfoque de instantáneas [<i>snapshot approach</i>] de la FDA</p> <p>‡ OF: Enfoque de falla observada</p> <p>§ Se concluyó que 1200 mg de raltegravir una vez al día no es inferior a 400 mg de raltegravir dos veces al día si el límite inferior del IC de 95% para la diferencia en el porcentaje de respuesta es sobre - 10 puntos porcentuales.</p> <p>Nota: Se administraron 1200 mg de raltegravir una vez al día y 400 mg de raltegravir dos veces al día junto con TRUVADA.</p> <p>N. = Cantidad de sujetos en cada grupo de tratamiento.</p>			

Los resultados virológicos según el Enfoque de instantáneas en la Semana 48 se presentan en la Tabla 20.

**Tabla 20: Resultado virológico por grupo de tratamiento en la Semana 48 Enfoque de instantáneas**

Resultado	Raltegravir 1200 mg una vez al día (N = 531) n (%)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N= 266) n (%)
ARN de VIH <40 copias/mL *	472 (88,9)	235 (88,3)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

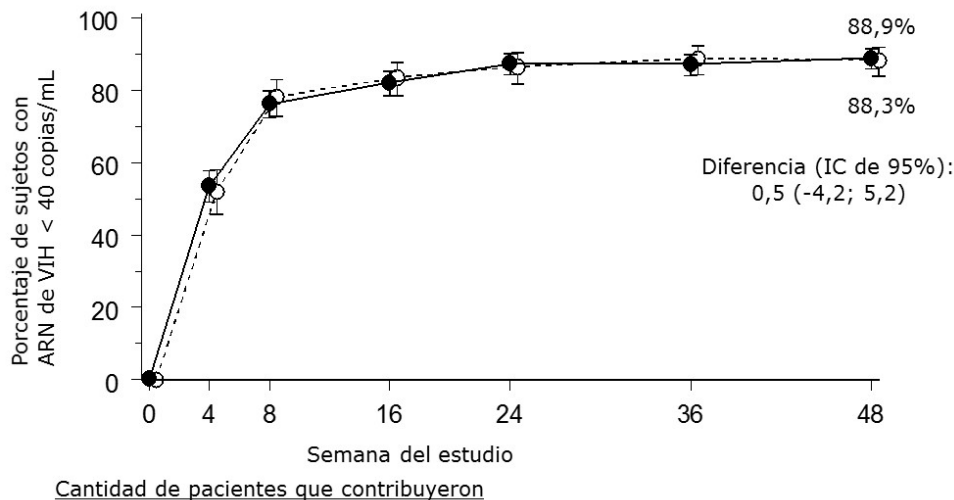
ARN de VIH $\geq$ 40 copias/mL	29 (5,5)	16 (6,0)
No hay información virológica en la ventana de la Semana 48	30 (5,6)	15 (5,6)
Razones		
Discontinúo el estudio debido a un EA o la muerte <sup>†</sup>	6 (1,1)	6 (2,3)
Discontinúo el estudio por otras razones <sup>‡</sup>	20 (3,8)	7 (2,6)
En el estudio, pero sin información disponible en la ventana	4 (0,8)	2 (0,8)
<p>*Incluye a los sujetos que cambiaron cualquier componente de la terapia de respaldo a una nueva clase farmacológica o que cambiaron los componentes de respaldo que no estaban permitidos según el protocolo o que cambiaron cualquier medicamento de respaldo en el régimen debido a su falta de eficacia (percibida o documentada) antes de la Semana 48, a los sujetos que discontinuaron el medicamento del estudio o el estudio antes de la Semana 48 debido a una falta o pérdida de eficacia y a los sujetos con ARN de VIH igual o sobre 40 copias/mL en la ventana de la Semana 48 (día relativo 295-378).</p> <p>†Incluye a los sujetos que discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso (EA) o muerte en cualquier momento desde el Día 1 y durante la ventana de tiempo, si esto dio como resultado información no virológica sobre el tratamiento durante la ventana especificada.</p> <p>‡Otras razones incluyen: pérdida del seguimiento, incumplimiento con el medicamento del estudio, decisión del médico, embarazo, retiro por decisión del sujeto.</p> <p>Note: Se administraron 1200 mg de raltegravir una vez al día y 400 mg de raltegravir dos veces al día junto con TRUVADA.</p> <p>n (%) = Cantidad (porcentaje) de sujetos en cada categoría.</p>		

La Figura 3 presenta la proporción de pacientes con ARN de VIH <40 copias/mL a través del tiempo, según el grupo de tratamiento. Durante 48 semanas de tratamiento, 88,9% en el grupo que recibió 1200 mg (2 x 600 mg) de ISENTRESS una vez al día y 88,3% en el grupo que recibió 400 mg de ISENTRESS dos veces al día lograron un ARN de VIH <40 copias/mL (enfoque NC=F).



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Figura 3: Proporción de sujetos con ARN de VIH < 40 copias/mL a través del tiempo (IC de 95%) Enfoque de instantáneas (pacientes que no finalizaron = Falla)**



●	RAL 1200 mg QD	531	531	531	531	531	531	531
○	RAL 400 mg BID	266	266	266	266	266	266	266

En el ensayo ONCEMRK, 1200 mg (2 dosis de 600 mg) de ISENTRESS una vez al día demostraron una eficacia virológica e inmunológica consistente en comparación con 400 mg de ISENTRESS dos veces al día, ambos en combinación con emtricitabina (+) tenofovir, en todos los factores pronósticos demográficos y del estado basal, incluidos: niveles de ARN de VIH en el estado basal >100.000 copias/mL y >500.000 copias/mL, células CD4 en el estado basal ≤50 células/mm<sup>3</sup>, grupos demográficos (incluyendo edad, género, raza, etnia y región), estado de co-infección de la hepatitis viral (hepatitis B y/o C), uso de inhibidores/bloqueadores de H2 de la bomba de protones concomitantes y subtipos virales (comparación entre no clade B como grupo y clade B)

Se observó una eficacia consistente en los pacientes que recibieron 1200 mg (2 x 600 mg) de ISENTRESS una vez al día entre todos los subtipos de VIH con un 94,6% (296/313) y un 93,6% (175/187) de pacientes con subtipos B y no B, respectivamente, logrando un ARN de VIH <40 copias/mL en la semana 48 (enfoque OF).

### ***Pacientes Pediátricos***

#### ***2 a 18 Años de Edad***

IMPAACT P1066 es un ensayo clínico multicéntrico abierto de Fase I/II para evaluar el perfil farmacocinético, seguridad, tolerabilidad y eficacia de raltegravir en niños infectados con VIH. En este estudio participaron 126 niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad con tratamiento previo. Los pacientes fueron estratificados por edad, seleccionando primero a los adolescentes y luego sucesivamente a los niños más pequeños. Los pacientes recibieron ya fuera el

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

comprimido de 400 mg (6 a 18 años de edad) o el comprimido masticable (2 a menos de 12 años de edad). Raltegravir fue administrado con un régimen de base optimizado.

La fase de búsqueda de la dosis inicial incluyó una evaluación farmacocinética intensiva. La selección de la dosis se basó en alcanzar exposiciones de raltegravir en plasma y concentraciones mínimas similares a las observadas en adultos, y una seguridad a corto plazo aceptable. Después de la selección de la dosis, otros pacientes fueron incluidos para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia a largo plazo. De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de ISENTRESS (ver sección III. DOSIS Y ADMINISTRACION).

Estos 96 pacientes tuvieron una edad promedio de 13 (rango de 2 a 18) años, donde 51% corresponde a Mujeres, 34% Caucásica y 59% Negros. En la línea base, el promedio de ARN-VIH-1 en plasma fue de 4.3 log<sub>10</sub> copias/mL, la mediana del recuento de células CD4 fue de 481 células/mm<sup>3</sup> (rango: 0 – 2361) y la mediana del %CD4 fue de 23.3% (rango: 0 – 44). A nivel global, el 8% tuvo un ARN-VIH-1 en plasma inicial > 100,000 copias/mL y 59% tuvo una clasificación clínica de VIH CDC de categoría B o C. La mayoría de los pacientes había usado previamente al menos un NNRTI (78%) y un PI (83%).

Noventa y tres pacientes (97%) de 2 a 18 años de edad, completaron 24 semanas de tratamiento (3 de estos pacientes se retiraron debido a que no cumplieron con el protocolo). En la Semana 24, 72% logró una disminución ≥1 log<sub>10</sub> de ARN-VIH con respecto al valor inicial o < 400 copias/mL; 54% alcanzó un ARN-VIH < 50 copias/mL. El aumento del recuento promedio de células CD4 (porcentual) con respecto al valor basal a la Semana 24 fue de 119 células/mm<sup>3</sup> (3.8%).

Setenta y dos pacientes (95%) de 6 a 18 años de edad completaron 48 semanas de tratamiento (4 pacientes se retiraron debido a que no cumplieron con el protocolo). En la Semana 48, 77% logró una disminución ≥1 log<sub>10</sub> de ARN-VIH con respecto al valor inicial o < 400 copias/mL; 56% alcanzó un ARN-VIH < 50 copias/mL. El aumento del recuento promedio de CD4 (porcentual) con respecto al valor basal en la Semana 48 fue de 155 células/mm<sup>3</sup> (4.7%).

*4 semanas a menores de 2 años de edad*

El estudio IMPAACT P1066 también enroló lactantes y niños pequeños con edades entre 4 semanas y menos de 2 años de edad, infectados con VIH, quienes previamente habían recibido terapia antiretroviral ya fuera como profilaxis para la prevención de la transmisión madre a hijo (PMRCT por sus sigla en inglés) o como una terapia antiretroviral combinada para el tratamiento de la infección por VIH. Raltegravir fue administrado en la formulación de gránulos para suspensión, independientemente de los alimentos, en combinación con un régimen de base optimizado.

La mediana de la edad de los 26 pacientes fue de 28 semanas (rango: 4 – 100), siendo el 35% femenino, 85% raza negra y 8% caucásico. Al iniciar la media de ARN-VIH-1 en plasma fue de 5.7 log<sub>10</sub> copias/mL (rango: 3.1 – 7), la mediana del recuento de células CD4 fue de 1400 células/mm<sup>3</sup> (rango: 131 – 3648) y la mediana del %CD4 fue de 18.6% (rango: 3.3 – 39.3). En general, el 69% tuvo un valor inicial de ARN-VIH-1 en plasma que superó 100,000 copias/mL y

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

23% tuvo una clasificación clínica de VIH CDC de categoría B o C. De los 26 pacientes, 21 recibieron 1 o 2 antirretrovirales previos (nevirapina/zidovudina) y 5 recibieron 3 ó 4 antirretrovirales previos (todos a base de lopinavir/ritonavir).

De los 26 pacientes tratados, 22 y 21 pacientes fueron incluidos en la Semana 24 y 48 del análisis de eficacia, respectivamente. Todos los 26 pacientes tratados fueron incluidos para el análisis de seguridad.

En la Semana 24, 91% alcanzó una disminución  $\geq 1 \log_{10}$  ARN-VIH o  $< 400$  copias/mL; 43% alcanzó una ARN-VIH  $< 50$  copias/mL. El aumento promedio del recuento de CD4 (porcentual) desde el valor inicial a la Semana 24 fue de 500 células/mm<sup>3</sup> (7.5%).

En la Semana 48, 85% logró una disminución  $\geq 1 \log_{10}$  ARN-VIH o  $< 400$  copias/mL; 53% alcanzó una ARN-VIH  $< 50$  copias/mL. El aumento promedio del recuento de CD4 (porcentual) a partir del valor inicial a la Semana 48 fue de 492 células/mm<sup>3</sup> (7.8%).

**XVII. EFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA MANEJAR Y OPERAR MAQUINARIA**

Algunos eventos adversos, **tales como mareos**, que han sido reportados con el uso de ISENTRESS pueden afectar la capacidad de algunos pacientes para manejar u operar maquinaria. La respuesta individual al ISENTRESS puede variar (ver XIV. EVENTOS ADVERSOS).

**Datos preclínicos sobre seguridad**

**No se han realizado estudios de toxicología no clínica, incluyendo estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad relacionada con el desarrollo y toxicidad en animales juveniles, con raltegravir en ratones, ratas, perros y conejos. Los efectos a niveles de exposición consideradas superiores a los niveles de exposición clínica no indican riesgos especiales para los humanos.**

**Mutagenicidad No se observaron signos de mutagenicidad ni de genotoxicidad en las pruebas in vitro de mutagénesis microbiana (Ames), en los ensayos in vitro de elución alcalina de rotura del ADN ni en los estudios in vitro e in vivo de aberraciones cromosómicas.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ISENTRESS HD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Carcinogenicidad**

Un estudio de carcinogenicidad de raltegravir en ratones no mostró ningún potencial carcinogénico.

En los niveles más altos de dosis, 400 mg/kg/día en hembras y 250 mg/kg/día en machos, la exposición sistémica fue similar a la dosis clínica de 1.200 mg una vez al día. En ratas, fueron identificados tumores (carcinoma de células escamosas) de la nariz/nasofaringe a dosis de 300 y 600 mg/kg/día en hembras y de 300 mg/kg/día en machos. Esta neoplasia se podría producir por una deposición local y/o por la aspiración del fármaco a través de la mucosa de la nariz/nasofaringe durante la dosificación oral por sonda y la subsecuente irritación crónica e inflamación; es probable que sea de importancia limitada para el uso clínico. En el NOAEL (nivel sin efecto adverso observable), la exposición sistémica fue similar a la dosis clínica de 1.200 mg una vez al día. Los estudios estándar de genotoxicidad para evaluar la mutagenicidad y la clastogenicidad fueron negativos.

**Toxicidad relacionada con el desarrollo**

Raltegravir no fue teratógeno en los estudios de toxicidad relacionada con el desarrollo realizados en ratas y conejos. Se observó un ligero aumento de la incidencia de costillas supernumerarias en crías de rata expuestas a raltegravir con una exposición aproximadamente 4,4 veces mayor que la exposición que se alcanza en los seres humanos con la dosis de 1.200 mg una vez al día según el AUC<sub>0-24</sub> hr. No se observaron efectos sobre el desarrollo con una exposición 3,4 veces mayor que la exposición que se alcanza en los seres humanos con la dosis de 1.200 mg una vez al día según el AUC<sub>0-24</sub> hr. En conejos no se observaron resultados similares.