

I. Denominación distintiva

ISENTRESS®

II. Denominación genérica

Raltegravir

III. Forma Farmacéutica y Formulación

Comprimido

Fórmula

Cada comprimido contiene:

Raltegravir Potásico equivalente a Raltegravir	400 mg
Excipiente cbp	1 comprimido

Cada comprimido contiene:

Raltegravir Potásico equivalente a de Raltegravir	600 mg
Excipiente cbp	1 comprimido

IV. Indicaciones Terapéuticas

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

V. Farmacocinética y Farmacodinamia

ISENTRESS (raltegravir) es un inhibidor activo de la transferencia de cadenas de la integrasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) contra del VIH tipo 1 (VIH-1).

Mecanismo de acción

Raltegravir inhibe la actividad catalítica de la integrasa del VIH, una enzima codificada del VIH que es necesaria para la replicación viral. La inhibición de la integrasa previene la inserción covalente, o integración, del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped durante la fase temprana de la infección. El genoma del VIH que no se puede integrar es incapaz de producir nuevas partículas virales infectantes, de modo que la inhibición de la integración previene la propagación de la infección viral. Raltegravir no inhibe significativamente las fosforiltransferasas humanas, incluyendo las polimerasas α , β , y γ del ADN.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Como se demostró en voluntarios sanos a los que se administraron dosis orales únicas de raltegravir (comprimido recubierto de 400 mg) en condiciones de ayuno, raltegravir 400 mg dos veces al día, se absorbe rápidamente con un $T_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 3 horas después de la dosis en estado de ayuno. El ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de raltegravir aumentan en forma proporcional a la dosis en un rango de 100 mg a 1600 mg. En pacientes con monoterapia de 400 mg dos veces al día, las exposiciones a raltegravir se caracterizaron por un ABC_{0-12h} media geométrica de $14.3 \mu M \cdot h$ y una C_{12h} de 142 nM. La C_{12hr} de raltegravir aumenta en forma proporcional a la dosis en un rango de 100 a 800 mg y aumenta ligeramente menos que proporcional a la dosis en un rango de 100 mg a 1600 mg. Con la dosificación de dos veces al día la farmacocinética en estado de equilibrio se alcanza rápidamente, en aproximadamente los primeros 2 días de la dosificación. Hay nula o muy poca acumulación en el ABC y en la $C_{m\acute{a}x}$ y existe evidencia de ligera acumulación en C_{12hr} . La biodisponibilidad absoluta de raltegravir no ha sido establecida.

Raltegravir 1,200 mg (2 x 600 mg), una vez al día, también se absorbe rápidamente con una mediana de $T_{m\acute{a}x}$ de ~1.5 a 2 horas en condiciones de ayuno, y genera un pico más agudo de absorción con una tendencia a mayor $C_{m\acute{a}x}$ en comparación con raltegravir dos veces al día (1 comprimido de 400 mg dos veces al día). Además, con relación a la formulación de raltegravir 400 mg, la formulación de 600 mg de raltegravir usada en el esquema de dosificación de 1,200 mg (2 x 600 mg), una vez al día, tiene mayor biodisponibilidad relativa (de 21% a 66%). Una vez que se absorben, ambas formulaciones de raltegravir muestran farmacocinéticas similares. En pacientes, después de 1,200 mg una vez al día de raltegravir, el ABC_{0-24} en estado de equilibrio fue de $53.7 h \cdot \mu M$, la C_{24} fue de 75.6 nM y la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ fue de 1.50 h. El estado de equilibrio generalmente se alcanza en 2 días, con poca o ninguna acumulación con la administración de dosis múltiples.

Efecto de los alimentos en la absorción oral

ISENTRESS se puede administrar con o sin alimentos. Raltegravir fue administrado sin considerar los alimentos en los estudios centrales de seguridad y eficacia en pacientes infectados con VIH. El efecto del consumo de alimentos de bajo, moderado y alto contenido de grasas en la farmacocinética de raltegravir en estado estacionario fue determinado en voluntarios sanos. La administración de múltiples dosis de raltegravir 400 mg dos veces al día seguidas de alimentos con contenido moderado de grasas no afectó el ABC de raltegravir en un grado clínicamente significativo con un incremento del 13% con respecto al ayuno. La C_{12hr} más alta de raltegravir fue del 66% y la $C_{m\acute{a}x}$ más alta fue del 5% después de una dieta moderada en grasas comparada con ayuno. La administración de raltegravir 400 mg dos veces al día después de una dieta rica en grasas aumentó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ aproximadamente 2 veces y aumentó la C_{12hr} 4.1 veces. La administración de raltegravir 400 mg dos veces al día después de una dieta baja en grasas disminuyó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ 46% y 52%, respectivamente; la C_{12hr} se mantuvo esencialmente sin cambios. Los alimentos parecen incrementar la variabilidad farmacocinética con respecto al ayuno.

Un estudio del efecto de los alimentos con dosis únicas demostró que 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día tuvieron efectos similares o más pequeños cuando se estudiaron bajo condiciones de comidas ricas y bajas en grasas en comparación con 400 mg dos veces al día. La administración de una comida baja en grasas con 1,200 mg de ISENTRESS (2 x 600 mg) una vez al día resultó en una disminución de 42% en el $ABC_{0-\acute{u}ltimo}$, disminución de 52% en la $C_{m\acute{a}x}$, y disminución de 16% en la C_{24h} . La administración de una comida rica en grasas resultó en un incremento de 1.9% en el $ABC_{0-\acute{u}ltimo}$, disminución del 28% en la $C_{m\acute{a}x}$ y disminución de 12% en la C_{24h} .

Distribución

Raltegravir se une aproximadamente en un 83% a las proteínas plasmáticas humanas en un rango de concentración de 2 a 10 μ M.

Raltegravir atraviesa en forma importante la placenta en ratas, pero no penetra en una extensión apreciable al cerebro.

En dos estudios en pacientes infectados con 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 la concentración en el líquido cefalorraquídeo fue de 5.8% (intervalo de 1 a 53.5%) de la concentración plasmática correspondiente. En el segundo estudio (n=16), la mediana de la concentración en el líquido cefalorraquídeo fue de 3% (intervalo de 1 a 61%), de la concentración plasmática correspondiente. Estas proporciones medianas fueron aproximadamente 3 a 6 veces menores que la fracción libre de raltegravir en plasma.

Metabolismo y eliminación

La vida media terminal aparente de raltegravir es de aproximadamente 9 horas, con una vida media para α más corta (~1 hora) aplicando para la mayoría del ABC. Después de una dosis oral de raltegravir radiomarcado, aproximadamente 51 y 32% de la dosis fue excretada en las heces y en la orina, respectivamente. En las heces, sólo estuvo presente raltegravir, mucho del cual es probablemente derivado de la hidrólisis de raltegravir-glucuronido secretado en la bilis, como se observó en especies preclínicas. Dos componentes, raltegravir y raltegravir-glucuronido, fueron detectados en la orina y correspondieron a 9 y 23% de la dosis, respectivamente. La principal entidad circulante fue raltegravir y representó aproximadamente 70% de la radioactividad total; la radioactividad remanente en plasma correspondió a raltegravir-glucuronido. En estudios que utilizaron inhibidores químicos selectivos de la isoforma y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) cADN-expresadas muestran que la UGT1A1 es la principal enzima responsable de la formación de raltegravir-glucuronido. Así, los datos indican que el principal mecanismo de depuración de raltegravir en humanos es glucuronidación mediada por UGT1A1.

Características de los pacientes**Sexo**

En adultos jóvenes y sanos, hombres y mujeres, se realizó un estudio sobre la farmacocinética de raltegravir 400 mg dos veces al día. Además, se evaluó el efecto del sexo del paciente en un análisis compuesto con datos de farmacocinética de 103 voluntarios sanos y de 28 pacientes con VIH que recibieron raltegravir en ayunas. El efecto del sexo también se evaluó en un análisis de la población de estudios de farmacocinética de 80 voluntarios sanos y de pacientes con VIH que recibieron raltegravir solo o en combinación con otros medicamentos en ayunas o no. No hubo diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes debido al sexo. Para raltegravir 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, con base en el análisis farmacocinético poblacional, no hubo diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes debido al género. No es necesario ajustar la dosis de acuerdo al sexo del paciente.

Edad

El efecto de la edad (18 años en adelante) en la farmacocinética de raltegravir se evaluó en un análisis compuesto de la población de voluntarios de los estudios de farmacocinética. No se observó un efecto clínico importante por la edad en la farmacocinética de raltegravir. No se requiere ajuste de dosis.

Niños

No se ha establecido la farmacocinética de raltegravir comprimidos de 400 mg dos veces al día en infantes menores de 6 años de edad (ver VII. PRECAUCIONES GENERALES – Uso en niños).

No se ha evaluado el uso de ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en estudios clínicos pediátricos.

Raza y Etnicidad

Se evaluó el efecto de la raza en la farmacocinética de raltegravir en el análisis compuesto para ISENTRESS 400 mg de dos veces al día, y no se concluyó ningún efecto clínicamente significativo de la raza en la farmacocinética de raltegravir. Para ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, el análisis PK poblacional también demostró que el impacto de la raza y etnicidad no son clínicamente significativos. No es necesario ajustar la dosis de acuerdo a la raza del paciente.

Índice de Masa Corporal (IMC) y Peso Corporal

El análisis compuesto evaluó el efecto del IMC en la farmacocinética de raltegravir en adultos. No se observó un efecto clínico importante por el IMC en 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 con el peso corporal para ambos, ISENTRESS 400 mg de dos veces al día e ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática

Raltegravir se elimina principalmente por glucoronidación 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 voluntarios sanos. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha realizado ningún estudio de insuficiencia hepática con ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día; sin embargo, con base en los resultados con el comprimido de ISENTRESS 400 mg dos veces al día, no se espera ningún efecto clínicamente significativo para insuficiencia hepática de leve a 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. Además, 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 voluntarios sanos. No se requiere ajustar la dosis. No se realizó ningún estudio de insuficiencia renal con ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día; sin embargo, con base en los resultados con el comprimido de ISENTRESS 400 mg dos veces al día, no se anticipa ningún efecto clínicamente significativo. Debido a que se desconoce si ISENTRESS puede ser dializable, se debe evitar la dosis antes de una sesión de diálisis.

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 a la actividad reducida de UGT1A1) a 27 sujetos adultos con el genotipo de tipo silvestre, la media geométrica promedio (IC 90%) del ABC fue 1.41 (0.96, 2.09).

FARMACODINAMIA**Microbiología**

Concentraciones de raltegravir de 31±20 nM resultaron en una inhibición de 95% (CI₉₅) 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 con valores CI₅₀ en un intervalo de 5 a 12 nM.

Raltegravir también inhibió la replicación de aislados de VIH-2 cuando se probó en células CEMx174 (CI₉₅ = 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 inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (zidovudina, zalcitabina, estavudina, abacavir, tenofovir disoproxil fumarato, didanosina, o lamivudina); inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (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) 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).

Las recombinaciones de virus conteniendo 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 la sensibilidad a raltegravir y algunas veces actuaron como mutaciones compensatorias para la capacidad de replicación viral.

En general, las mutaciones que confieren resistencia a raltegravir, también confieren resistencia al inhibidor de la integrasa elvitegravir. 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 de resistencia a raltegravir, también pueden tener resistencia clínicamente significativa a dolutegravir.

Electrofisiología cardiaca

En un estudio controlado con placebo, con distribución al azar, cruzado, en 31 voluntarios sanos se administró una dosis oral única supraterapéutica de raltegravir de 1,600 mg y placebo. No se observó efecto en el intervalo QTc. Las concentraciones plasmáticas pico de raltegravir fueron aproximadamente 4 veces mayores que las concentraciones pico con una dosis de 400 mg.

Estudios Clínicos para ISENTRESS 1,200 mg***ONCEMRK (Protocolo 292; ISENTRESS 1,200 mg [2 x 600 mg] una vez al día)***

ONCEMRK es un estudio Fase III para evaluar la seguridad y la actividad antirretroviral de ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día versus ISENTRESS 400 mg dos veces al día, ambos en combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato, en pacientes infectados con VIH sin tratamiento previo, con ARN de VIH $\geq 1,000$ copias/mL. Se estratificó la distribución al azar mediante el tamizaje del nivel de ARN de VIH ($\leq 100,000$ copias/mL; y $>100,000$ copias/mL) y por estatus de hepatitis.

La Tabla 1 muestra las características demográficas para ambos grupos de tratamiento.

Tabla 1: Características Basales de los Sujetos por Grupo de Tratamiento

	Raltegravir 1,200 mg Una vez al día (N=531) n (%)	Raltegravir 400 mg Dos veces al día (N=266) n (%)	Total (N= 797) n (%)
Género n (%)			
Masculino	440 (82.9)	234 (88.0)	674 (84.6)
Femenino	91 (17.1)	32 (12.0)	123 (15.4)
Raza n (%)			
Indio americano o Nativo de Alaska	3 (0.6)	3 (1.1)	6 (0.8)
Asiática	83 (15.6)	40 (15.0)	123 (15.4)
Negra o Afroamericana	98 (18.5)	36 (13.5)	134 (16.8)
Múltiple	46 (8.7)	14 (5.3)	60 (7.5)
Nativo de Hawai u otra Isla del Pacífico	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Blanca	301 (56.7)	172 (64.7)	473 (59.3)
Etnicidad n (%)			
Hispana o Latina	126 (23.7)	52 (19.5)	178 (22.3)
No Hispana ni Latina	380 (71.6)	205 (77.1)	585 (73.4)
No reportada	19 (3.6)	8 (3.0)	27 (3.4)
Desconocida	6 (1.1)	1 (0.4)	7 (0.9)
Región n (%)			
África	43 (8.1)	13 (4.9)	56 (7.0)
Asia/Pacífico	86 (16.2)	46 (17.3)	132 (16.6)
Europa	199 (37.5)	112 (42.1)	311 (39.0)
América Latina	77 (14.5)	26 (9.8)	103 (12.9)
Norteamérica	126 (23.7)	69 (25.9)	195 (24.5)
Edad (años)			
18 a 64	527 (99.2)	263 (98.9)	790 (99.1)
≥65	4 (0.8)	3 (1.1)	7 (0.9)
Promedio (DE)	35.4 (10.3)	36.9 (11.0)	35.9 (10.5)
Mediana (mín, máx)	34.0 (18, 66)	35.0 (19, 84)	34.0 (18, 84)
Cuenta Basal de Células CD4 (células/mm³)			
N ⁺	531	266	797
Promedio (DE)	407.6 (213.7)	428.9 (217.3)	414.7 (215.0)
Mediana (mín, máx)	380.0 (19, 1836)	415.5 (19, 1130)	390.0 (19, 1836)
Cuenta Basal de células CD4 n (%)			
≤ 50 células/mm ³	9 (1.7)	6 (2.3)	15 (1.9)
>50 células/mm ³ y ≤200 células/mm ³	60 (11.3)	31 (11.7)	91 (11.4)

>200 células/mm ³	462 (87.0)	229 (86.1)	691 (86.7)
ARN de VIH Basal en Plasma (log₁₀ copias/mL)			
N ⁺	531	266	797
Promedio (DE)	4.6 (0.7)	4.6 (0.7)	4.6 (0.7)
Mediana (mín, máx)	4.6 (1.6, 6.6)	4.6 (2.7, 6.2)	4.6 (1.6, 6.6)
ARN de VIH Basal en Plasma (copias/mL)			
N ⁺	531	266	797
Media Geométrica	40,518.8	40,733.2	40,590.2
Mediana (mín, máx)	43,890.0 (39, 3910386)	40,631.0 (454, 1466713)	42,424.0 (39, 3910386)
ARN de VIH Basal en Plasma n (%)			
≤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)
ARN de VIH Basal en Plasma n (%)			
≤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)
Antecedentes de SIDA n (%)			
Sí	79 (14.9)	29 (10.9)	108 (13.6)
No	452 (85.1)	237 (89.1)	689 (86.4)
Estrato n (%)			
Tamizaje de ARN de VIH ≤100,000	382 (71.9)	190 (71.4)	572 (71.8)
Positivo a Hepatitis B y/o C ^{**}	15 (2.8)	8 (3.0)	23 (2.9)
Estatus Basal de Hepatitis			
Solo Positivo a Hep B	11 (2.1)	3 (1.1)	14 (1.8)
Solo Positivo Hep C	4 (0.8)	4 (1.5)	8 (1.0)
Positivo a Ambos Hep B y C	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Subtipo Viral n (%)			
Clade B	335 (63.1)	186 (69.9)	521 (65.4)
No-Clade B	194 (36.5)	77 (28.9)	271 (34.0)
Faltante	2 (0.4)	3 (1.1)	5 (0.6)

* Exclusión de sujetos con resultados faltantes.

**Evidencia de antígeno de superficie de hepatitis B o evidencia de ARN de VHC mediante prueba cuantitativa de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el virus de hepatitis C. Diecinueve sujetos previamente clasificados como positivos para hepatitis B o C fueron subsecuentemente identificados con base en las pruebas de laboratorio como negativos para hepatitis B o C. Tres sujetos previamente clasificados como negativos para hepatitis B o C fueron subsecuentemente identificados con base en pruebas de laboratorio como positivos para hepatitis B o C.

Nota: Raltegravir 1,200 mg una vez al día y raltegravir 400 mg dos veces al día fueron administrados con TRUVADA®.

N = Número de pacientes distribuidos al azar y tratados en cada grupo de tratamiento n (%) = Número (porcentaje) de pacientes en cada sub-categoría.

El esquema de dosificación de ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día fue no-inferior al esquema con ISENTRESS 400 mg dos veces al día tanto en la Semana 48 y 96. En la Semana 48, el 88.9% versus 88.3% de los pacientes con dosis una vez al día y dos veces al día, respectivamente, tuvieron ARN de VIH <40 copias/mL. En la Tabla 2 se presenta un resumen de la respuesta antirretroviral y el efecto inmunológico en la Semana 96.

Tabla 2: Análisis de Eficacia por Grupo de Tratamiento en la Semana 96

Parámetro	Resumen de Datos No Ajustados por Grupo de Tratamiento		Diferencia de Tratamiento (una vez al día – dos veces al día)*
	Raltegravir 1,200 mg una vez al día n/N (%)	Raltegravir 400 mg dos veces al día n/N (%)	Diferencia estimada (IC de 95%)
Primario			
Proporción de pacientes con ARN de VIH <40 copias/mL ⁺	433/531 (81.5)	213/266 (80.1)	1.4 (-4.7, 7.3) [§]
De soporte			
Proporción de pacientes con ARN de VIH <50 copias/mL ⁺	439/531 (82.7)	215/266 (80.8)	1.8 (-3.9, 7.6)
Proporción de pacientes con ARN de VIH <200 copias/mL ⁺	453/531 (85.3)	220/266 (82.7)	2.6 (-2.9, 8.1)
	Promedio (IC de 95%)	Promedio (IC de 95%)	Diferencia Promedio (IC 95%)
Secundario			
Cambio desde nivel basal en cuenta de células CD4 (células/mm ³) [†]	262 (243, 280)	262 (236, 288)	-0.6 (-32.8, 31.6)
<p>*Los IC de 95% para las diferencias de tratamiento en la respuesta porcentual se calcularon usando el método ajustado por estratos de Mantel-Haenszel con la diferencia ponderada por el promedio armónico del tamaño de muestra por brazo para cada estrato (tamizaje de ARN VIH-1 ≤100,000 copias/mL o ARN de VIH-1 >100,000 copias/mL). El IC de 95% para la diferencia promedio en el cambio de CD4 se basó en la distribución t.</p> <p>⁺NC =F: Sin completar = Falla como se define por el enfoque instantáneo (<i>snapshot</i>) de FDA.</p> <p>[†]OF = Enfoque de falla observada.</p> <p>[§]Se concluyó que raltegravir 1,200 mg una vez al día fueron no-inferiores a raltegravir 400 mg dos veces al día si el límite inferior del IC de 95% para la diferencia en respuesta porcentual está por arriba de -10 puntos porcentuales.</p> <p>Nota: Raltegravir 1,200 mg una vez al día y raltegravir 400 mg dos veces al día se administraron con TRUVADA®.</p> <p>N= número de sujetos en cada grupo de tratamiento.</p>			

Los desenlaces virológicos mediante el Enfoque Instantáneo (*Snapshot*) en la Semana 96 se muestran en la Tabla 3.

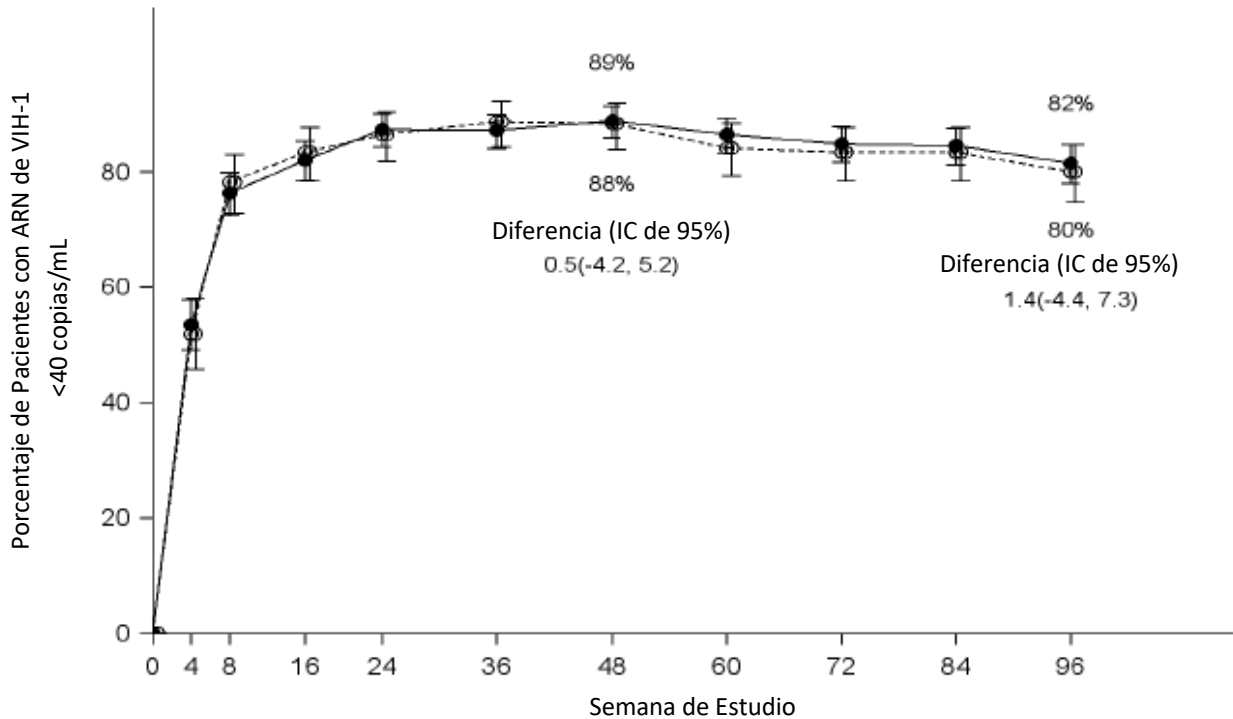
Tabla 3: Desenlace Viroológico por Enfoque Instantáneo y Grupo de Tratamiento a la Semana 96

Desenlace	Raltegravir 1,200 mg una vez al día (N=531) n (%)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=266) n (%)
ARN de VIH <40 copias/mL	433 (81.5)	213 (80.1)
ARN de VIH ≥40 copias/mL*	49 (9.2)	22 (8.3)
Sin Datos Viroológicos en la Ventana de la Semana 96	49 (9.2)	31 (11.7)
Razones		
Descontinuó el estudio debido a EA o Muerte ⁺	7 (1.3)	7 (2.6)
Descontinuó el estudio por otras razones [‡]	36 (6.8)	20 (7.5)
En el estudio, pero con datos faltantes en la ventana	6 (1.1)	4 (1.5)

*Incluye sujetos que cambiaron cualquier componente del tratamiento de base a una nueva clase de fármaco o cambiaron componentes de base que no estaban permitidos por el protocolo o cambiaron cualquier fármaco de base en el esquema debido a falta de eficacia (percibida o documentada) antes de la Semana 96, sujetos que descontinuaron el fármaco de estudio o el estudio antes de la Semana 96 por falta o pérdida de eficacia y sujetos con ARN de VIH igual a o por arriba de 40 copias/mL en la ventana de la Semana 96 (día relativo 631 – 714).
⁺Incluye sujetos que descontinuaron debido a evento adverso (EA) o muerte en cualquier punto de tiempo desde el Día 1 a lo largo de la ventana de tiempo si esto resultó en datos virológicos faltantes bajo tratamiento durante la ventana especificada.
[‡]Otras Razones incluyen: pérdidas al seguimiento, no apego con el fármaco de estudio, decisión del médico, embarazo, abandono por parte del sujeto.
 Nota: Raltegravir 1,200 mg una vez al día y raltegravir 400 mg dos veces al día se administraron con TRUVADA®. n (%) = Número (Porcentaje) de sujetos en cada categoría.

La Figura 1 presenta la proporción de pacientes con ARN de VIH <40 copias/mL a lo largo del tiempo por grupo de tratamiento. A lo largo de 96 semanas de tratamiento, 81.5% en el grupo que recibió ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y 80.1% en el grupo que recibió ISENTRESS 400 mg dos veces al día lograron ARN de VIH <40 copias/mL (enfoque NC = F).

**Figura 1: Proporción de Sujetos con ARN de VIH <40 copias/mL con el Tiempo (IC de 95%)
Enfoque Instantáneo (Sin Completar = Falla)**



- Raltegravir 1,200 mg una vez al día
- Raltegravir 400 mg dos veces al día

En el estudio ONCEMRK, ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día demostró eficacia virológica e inmunológica consistente con respecto a ISENTRESS 400 mg dos veces al día, ambos en combinación con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato, considerando los factores demográficos y pronósticos basales, incluyendo: niveles basales de ARN de VIH >100,000 copias/mL y >500,000 copias/mL, células CD4 basales ≤50 células/mm³, grupos demográficos (incluyendo edad, género, raza, etnicidad y región), estatus de co-infección de hepatitis viral (hepatitis B y/o C), uso concomitante de inhibidores de bomba de protones/bloqueadores H2 y subtipos virales (comparando no-clade B como un grupo con clade B).

Se observó eficacia consistente en los pacientes que recibieron ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día a través de los subtipos de VIH con 90.0% (270/300) y 89.5% (162/181) de pacientes con subtipos B y no B, respectivamente, que lograron ARN de VIH <40 copias/mL en la Semana 96 (enfoque OF).

VI. Contraindicaciones

ISENTRESS está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquier componente de este medicamento.

VII. Precauciones Generales

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

ISENTRESS tiene una barrera genética a la resistencia relativamente baja. Por consiguiente, siempre que sea posible, raltegravir se debe administrar con otros dos antirretrovirales (ARTs) activos para reducir al mínimo el potencial de fracaso virológico y el desarrollo de resistencia (ver V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

En pacientes no tratados previamente, los datos del estudio clínico sobre el uso de ISENTRESS 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 ISENTRESS en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, raltegravir se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, y V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

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.

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 jiroveci* (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.

Atazanavir

La co-administración de ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con atazanavir resultó en mayores niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la co-administración (ver X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO para información más específica).

Tipranavir/ritonavir

La co-administración de ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con tipranavir/ritonavir puede resultar en menores niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la co-administración (ver X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO para información más específica).

Antiácidos

La coadministración de ISENTRESS 400 mg dos veces al día con antiácidos de aluminio y magnesio reduce los niveles plasmáticos de raltegravir. No se recomienda la coadministración de ISENTRESS 400 mg dos veces al día con antiácidos de aluminio y/o magnesio (véase X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO para información más específica).

La co-administración de ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con antiácidos que contienen carbonato de calcio y con aluminio/magnesio resultó en menores niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la co-administración (ver X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO para información más específica).

Inductores potentes de enzimas metabolizadoras de fármacos

Se debe tener precaución cuando se coadministre ISENTRESS 400 mg dos veces al día con potentes inductores de la glucuronosiltransferasa de difosfato de uridina (UGT) 1A1 (ej., rifampicina) debido a que se reducen las concentraciones plasmáticas de raltegravir (véase X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO para información más específica).

No se ha estudiado a inductores potentes de enzimas metabolizadoras de fármacos (p. ej., rifampicina) con ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, pero podría resultar en menores niveles plasmáticos valle (niveles pre-dosis) de raltegravir, por lo que no se recomienda la co-administración con ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día (ver X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO para información más específica).

Favor de referirse a la sección X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO para obtener mayor información sobre las interacción *in vitro* e *in vivo* de raltegravir.

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 (ver IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Reacciones cutáneas graves y de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones cutáneas graves que pueden poner en riesgo la vida y desencadenar desenlaces fatales en pacientes en tratamiento con ISENTRESS concomitantemente con otros medicamentos asociados a este tipo de reacciones, las cuales incluyen casos de Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Asimismo, se han reportado reacciones de hipersensibilidad que se caracterizaron por exantema, hallazgos inespecíficos y, en algunas ocasiones, disfunción orgánica, incluyendo insuficiencia hepática. Se debe suspender inmediatamente ISENTRESS y cualquier otro medicamento sospechoso si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas graves o exantema acompañado de fiebre, malestar generalizado, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Se debe vigilar el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas y se debe iniciar el tratamiento adecuado. Retrasar la suspensión del tratamiento con ISENTRESS u otro medicamento sospechoso después de la aparición de exantema grave puede provocar una reacción que ponga en riesgo la vida.

Erupción

La aparición de erupción 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 (ver IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

USO PEDIÁTRICO

La seguridad, la tolerabilidad, el perfil farmacocinético y la eficacia de ISENTRESS 400 mg dos veces al día, se evaluaron en niños entre 6 a 18 años de edad, infectados con el VIH-1, en el estudio clínico abierto, multicéntrico, llamado IMPAACT P1066. El perfil de seguridad fue comparable al observado en adultos (ver V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día no ha sido estudiado en pacientes pediátricos.

USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

Los estudios clínicos con ISENTRESS no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años de edad o mayores para poder determinar si responden en forma diferente a los pacientes jóvenes. Otros reportes de experiencias clínicas no han identificado diferencias entre las respuestas de jóvenes y ancianos. En general, la selección de la dosis para personas de edad avanzada debe hacerse con cautela, considerando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuidas y de enfermedades o medicamentos concomitantes.

VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

EMBARAZO

Se realizaron estudios de toxicidad durante el desarrollo en conejos (a dosis de hasta 1,000 mg/kg/día) y en ratas (a dosis de hasta 600 mg/kg/día). Las dosis más altas de esos estudios causaron exposiciones sistémicas en esas especies de aproximadamente 3 a 4 veces la exposición con la dosis recomendada en humanos. En los conejos no se observaron cambios externos, viscerales o esqueléticos relacionados con el tratamiento. Se observaron incrementos relacionados con el tratamiento respecto a los controles en la incidencia de costillas supernumerarias en ratas que recibieron 600 mg/kg/día (exposiciones 4.4 veces mayores que la exposición con la dosis recomendada en humanos). Ni en ratas ni en conejos se observaron efectos relacionados con el tratamiento en la supervivencia fetal o embrionaria o en el peso de los fetos.

En las ratas, a una dosis materna de 600 mg/kg/día, la concentración promedio del fármaco en el plasma fetal fue aproximadamente 1.5 a 2.5 veces mayor a las concentraciones plasmáticas de la madre a la hora 1 y a las 24 horas después de la dosis, respectivamente. En los conejos, a una dosis materna de 1,000 mg/kg/día, las concentraciones promedio del fármaco en el plasma fetal fueron aproximadamente 2% del promedio de la concentración materna a la hora 1 y a las 24 horas después de la dosis. Los estudios de toxicidad demostraron transferencia placentaria en ambas especies.

Registro de Embarazos de las pacientes tratadas con Antirretrovirales (en inglés, Antiretroviral Pregnancy Registry)

Para vigilar los resultados de la madre y el feto en pacientes a las que fueron expuestas a raltegravir durante el embarazo, se ha creado en Estados Unidos y Canadá un Registro de Embarazos de las pacientes tratadas con Antirretrovirales.

Información obtenida del Registro: Con base en los reportes prospectivos del Registro de más de 500 exposiciones a raltegravir durante embarazos que concluyeron en nacimientos vivos (incluyendo 250 exposiciones en el primer trimestre), no hubo diferencia en el riesgo general de defectos al nacimiento entre el grupo de embarazos expuestos a raltegravir y la tasa de defectos al nacimiento de 2.7% en la población de

referencia en Estados Unidos del Programa Metropolitano de Atlanta para Defectos Congénitos (MACDP, por sus siglas en inglés).

El uso de ISENTRESS 400 mg dos veces al día puede ser considerado durante el embarazo, en caso de necesidad clínica. La información disponible del uso post-comercialización sugiere que la tolerabilidad y la seguridad de ISENTRESS 400 mg dos veces al día en mujeres embarazadas son consistentes con las observadas en otras poblaciones.

No existe información sobre el uso de ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en mujeres embarazadas. Favor de referirse a la sección XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad, para información preclínica.

LACTANCIA

Se desconoce si raltegravir se excreta en la leche humana. Sin embargo, raltegravir sí es excretado en la leche de ratas lactantes. En las ratas, a dosis maternas de 600 mg/kg/día, las concentraciones promedio de medicamento en leche fueron aproximadamente tres veces mayores que las del plasma materno. No se recomienda que las mujeres que reciben ISENTRESS amamenten. Se recomienda que las madres infectadas con el VIH-1 no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión post-natal del VIH.

IX. Reacciones Secundarias y Adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos aleatorizados, se administró raltegravir 400 mg dos veces al día en combinación con esquemas de dosificación fijos o con un tratamiento de base optimizado a pacientes adultos no tratados previamente (N=547) y a pacientes adultos tratados previamente (N=462) durante 96 semanas. Otros 531 adultos no tratados previamente recibieron raltegravir 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato durante 96 semanas.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron cefalea, náuseas y dolor abdominal. Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia fueron el síndrome de reconstitución inmune y erupción. En ensayos clínicos, las tasas de interrupción del tratamiento con raltegravir debido a reacciones adversas fueron del 5% o inferiores.

La rabdomiólisis fue una reacción adversa grave notificada con poca frecuencia en el uso post-comercialización de raltegravir 400 mg dos veces al día.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas por los investigadores causalmente relacionadas con raltegravir (solo o en combinación con otro ART), así como las reacciones adversas determinadas en la experiencia post-comercialización, se muestran a continuación, mediante Sistema de Clasificación de Órganos. La frecuencia de las reacciones adversas se define como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas Raltegravir (solo o en combinación con otro ART)
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	herpes genital, foliculitis, gastroenteritis, herpes simple, infección por herpesvirus, herpes zoster, gripe, absceso en ganglio linfático, molusco contagioso, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Poco frecuentes	papiloma de piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	anemia, anemia por deficiencia de hierro, dolor en ganglios linfáticos, linfadenopatía, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	síndrome de reconstitución inmune, hipersensibilidad medicamentosa, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	disminución del apetito
	Poco frecuentes	caquexia, diabetes mellitus, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hiperfagia, aumento del apetito, polidipsia, trastorno de grasa corporal
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	sueños extraños, insomnio, pesadilla, comportamiento anormal, depresión
	Poco frecuentes	trastorno mental, tentativa de suicidio, ansiedad, estado confusional, humor deprimido, depresión mayor, insomnio medio, alteración del humor, ataque de pánico, alteraciones del sueño, pensamiento suicida, comportamiento suicida (particularmente en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica preexistente)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	mareos, cefalea, hiperactividad psicomotora

	Poco frecuentes	amnesia, síndrome del túnel carpiano, trastorno cognitivo, alteración de la atención, mareo postural, disgeusia, hipersomnio, hipoestesia, letargia, alteración de la memoria, migraña, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblores, sueño deficiente
Trastornos oculares	Poco frecuentes	deficiencia visual
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes Poco frecuentes	vértigo tinnitus
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	palpitaciones, bradicardia sinusal, extrasístoles ventriculares
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	sofocos, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	disfonía, epistaxis, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Poco frecuentes	distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dispepsia gastritis, malestar abdominal, dolor abdominal superior, abdomen sensible, malestar anorrectal, estreñimiento, sequedad de boca, malestar epigástrico, duodenitis erosiva, eructación, reflujo gastroesofágico, gingivitis, glositis, odinofagia, pancreatitis aguda, úlcera péptica, hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	hepatitis, esteatosis hepática, hepatitis alcohólica, fallo hepático

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Poco frecuentes	erupción acné, alopecia, dermatitis acneiforme, sequedad de piel, eritema, lipoatrofía facial, hiperhidrosis, lipoatrofía, lipodistrofia adquirida, lipohipertrofia, sudores nocturnos, prurigo, prurito, prurito generalizado, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción prurítica, lesión cutánea, urticaria, xeroderma, síndrome de Stevens Johnson, erupción inducida por medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor en el costado, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, osteopenia, dolor en las extremidades, tendinitis, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	insuficiencia renal, nefritis, nefrolitiasis, nocturia, quiste renal, deterioro renal, nefritis tubulointersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	disfunción eréctil, ginecomastia, síntomas menopáusicos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes Poco frecuentes	astenia, cansancio, pirexia malestar en el pecho, escalofríos, edema facial, aumento del tejido graso, sensación de nerviosismo, malestar, bulto submandibular, edema periférico, dolor

Exploraciones complementarias	Frecuentes Poco frecuentes	<p>elevación de la alanina aminotransferasa, linfocitos atípicos, elevación de la aspartato aminotransferasa, elevación de los triglicéridos, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa pancreática en sangre</p> <p>reducción del recuento de neutrófilos absoluto, aumentos de la alcalina fosfatasa, disminución de la albúmina en sangre, elevación de la amilasa en sangre, elevación de la bilirrubina en sangre, elevación del colesterol en sangre, elevación de la creatinina en sangre, elevación de la glucosa en sangre, elevación del nitrógeno ureico en sangre, elevación de la creatinina fosfoquinasa, elevación en ayunas de la glucosa en sangre, presencia de glucosa en orina, elevación de las lipoproteínas de alta densidad, elevación del ratio internacional normalizado, elevación de las lipoproteínas de baja densidad, reducción del recuento de plaquetas, eritrocitos en orina positivo, aumento de la circunferencia de la cintura, aumento de peso, disminución del recuento leucocitario</p>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	sobredosificación accidental

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los estudios de raltegravir 400 mg dos veces al día, se han notificado casos de cáncer en los pacientes tratados previamente y en pacientes no tratados previamente que recibieron raltegravir junto con otros agentes antirretrovirales. Los tipos y tasas de cáncer fueron los esperados en una población con inmunodeficiencia intensa. El riesgo de desarrollar cáncer en estos estudios fue similar en los grupos que recibieron raltegravir y en los grupos que recibieron los agentes de comparación.

Se observaron valores analíticos anormales en la creatinina quinasa de grado 2-4 en pacientes tratados con raltegravir. 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 (ver VII. *Precauciones Generales*).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo normalmente reconocidos, con infección por el VIH avanzada o exposición a largo plazo al tratamiento antirretroviral de combinación (TARC). Se desconoce la frecuencia (ver VII. *Precauciones Generales*).

Al inicio del tratamiento antirretroviral de combinación (TARC) se puede originar una reacción inflamatoria como consecuencia de infecciones oportunistas asintomáticas o residuales en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver VII. *Precauciones Generales*).

Al menos hubo un caso grave para cada una de las siguientes reacciones adversas clínicas: herpes genital, anemia, síndrome de reconstitución inmune, depresión, trastorno mental, tentativa de suicidio, gastritis, hepatitis, insuficiencia renal, sobredosificación accidental.

En los ensayos clínicos con pacientes tratados previamente, independientemente de la causalidad, se observó erupción con más frecuencia en regímenes que contenían raltegravir y darunavir en comparación con aquellos que contenían raltegravir sin darunavir o darunavir sin raltegravir. La erupción considerada por el investigador como relacionada con el medicamento se produjo en tasas similares. Las tasas de exposición ajustada de erupción (todas las causas) fueron 10,9; 4,2 y 3,8 por 100 pacientes-año (PYR) respectivamente; y para la erupción relacionada con el medicamento fueron 2,4; 1,1 y 2,3 por 100 PYR respectivamente. Las erupciones observadas en los ensayos clínicos fueron de gravedad leve a moderada y no hubo que interrumpir el tratamiento (ver VII. *Precauciones Generales*).

Pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C

En ensayos clínicos, hubo 79 pacientes co-infectados con hepatitis B, 84 co-infectados con hepatitis C y 8 pacientes co-infectados con hepatitis B y C que fueron tratados con raltegravir en combinación con otros medicamentos para el VIH-1. En general, el perfil de seguridad de raltegravir en los pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C fue similar al observado en los pacientes sin coinfección con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C, aunque las tasas de valores anormales de AST y ALT eran algo mayores en el subgrupo co-infectado con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C.

A las 96 semanas, en los pacientes tratados previamente, los valores analíticos anormales de grado 2 o superiores, que representan un grado de empeoramiento respecto al basal en la AST, ALT o en la bilirrubina total, se produjeron en el 29 %, 34 % y 13 %, respectivamente, de los pacientes co-infectados tratados con raltegravir, en comparación con el 11 %, 10 % y 9 % del resto de los pacientes tratados con raltegravir. A las 240 semanas, en los pacientes no tratados previamente, los valores analíticos anormales de grado 2 o superiores, que representan un grado de empeoramiento respecto al basal en los valores de AST, ALT o en la bilirrubina total, se produjeron en el 22 %, 44 % y 17 %, respectivamente, de los pacientes co-infectados tratados con raltegravir, en comparación con el 13 %, 13 % y 5 % del resto de los pacientes tratados con raltegravir.

X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

Raltegravir no inhibe ($CI_{50} > 100 \mu\text{M}$) al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A *in vitro*. Más aún, *in vitro*, raltegravir no induce la CYP3A4. Un estudio de interacción con midazolam confirmó la baja propensión de raltegravir para alterar la farmacocinética de fármacos metabolizados por el CYP3A4 *in vivo*, pues demostró una falta de efecto significativo de raltegravir en la farmacocinética de midazolam, un sustrato sensible al CYP3A4.

De modo similar, raltegravir tampoco es un inhibidor ($CI_{50} > 50 \mu\text{M}$) de UDP-glucuronosil-transferasas (UGTs) probado (UGT1A1, UGT2B7), y raltegravir tampoco inhibió el transporte mediado por glucoproteína-P. Con base en esta información, no se espera que ISENTRESS afecte la farmacocinética de fármacos que son sustratos de esas enzimas o de glucoproteína-P (ej., inhibidores de proteasa, INNTR, metadona, analgésicos opioides, estatinas, antifúngicos azoles, inhibidores de la bomba de protones y fármacos para la disfunción eréctil).

En estudios de interacciones farmacológicas realizados usando la dosis de 400 mg dos veces al día, raltegravir no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de lo siguiente: anticonceptivos hormonales, metadona, maraviroc, tenofovir, midazolam, lamivudina, etravirina, darunavir/ritonavir y boceprevir. En un estudio de interacciones farmacológicas de dosis múltiples, los valores del ABC de etinil estradiol y norelgestromina fueron de 98% y 114%, respectivamente, cuando se co-administraron con raltegravir en comparación a cuando se administraron sin raltegravir. En un estudio de interacciones farmacológicas de dosis múltiples, el ABC y las concentraciones valle de tenofovir cuando se co-administró con raltegravir fueron de 90% y 87% de los valores obtenidos con la monoterapia con tenofovir disoproxil fumarato. En otro estudio de interacciones farmacológicas, el ABC de midazolam a partir de la co-administración fue de 92% del valor obtenido con midazolam solo. En un estudio Fase II, la farmacocinética de lamivudina fue similar en pacientes que recibieron combinaciones con raltegravir versus efavirenz. Los hallazgos de estudios clínicos realizados para ISENTRESS 400 mg dos veces al día para evaluar el efecto de raltegravir en fármacos co-administrados (presentados en la Tabla 4) pueden ser extendidos a raltegravir 1,200 mg una vez al día, a menos que se indique lo contrario.

Efecto de Otros Agentes en la Farmacocinética de Raltegravir

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

Con base en estudios *in vivo* e *in vitro*, raltegravir se elimina principalmente mediante metabolismo vía una ruta de glucuronidación mediada por UGT1A1.

Inductores de Enzimas Metabolizadoras de Fármacos

La co-administración de ISENTRESS 400 mg dos veces al día con fármacos que son potentes inductores del UGT1A1, tales como rifampicina (un inductor de muchas enzimas que metabolizan medicamentos), reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Se debe tener precaución cuando se co-administre ISENTRESS con rifampicina u otros inductores de UGT1A1 (véase VII. PRECAUCIONES GENERALES). Se desconoce el impacto sobre la UGT1A1 de otros potentes inductores de enzimas que metabolizan medicamentos, tales como fenitoína y fenobarbital. Otros inductores menos potentes (ej., efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de San Juan, pioglitazona) pueden usarse con la dosis recomendada de ISENTRESS 400 mg dos veces al día.

Se desconoce el impacto de fármacos que son inductores potentes de UGT1A1 como rifampicina en ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, pero es probable que la co-administración disminuya los niveles valle de raltegravir con base en la reducción en las concentraciones valle observadas con ISENTRESS 400 mg dos veces al día; por lo tanto, no se recomienda la co-administración con ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Se desconoce el impacto de otros inductores potentes de enzimas metabolizadoras de fármacos, como fenitoína y fenobarbital en UGT1A1, por lo que no se recomienda la co-administración con ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. En estudios de interacciones farmacológicas, efavirenz no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, por lo que se pueden usar otros inductores menos potentes (p.ej., efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de San Juan, pioglitazona) con ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Inhibidores de UGT1A1

La co-administración de ISENTRESS 400 mg dos veces al día con fármacos que se sabe son potentes inhibidores de UGT1A1 (ej., atazanavir) aumenta los niveles plasmáticos de raltegravir. Sin embargo, el grado de incremento es modesto y el tratamiento combinado con esos inhibidores fue bien tolerada en los estudios clínicos, por lo que no se requiere ajuste de dosis para ISENTRESS 400 mg dos veces al día.

La co-administración de atazanavir con ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día incrementó significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la co-administración de ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y atazanavir.

Antiácidos

La co-administración de ISENTRESS 400 mg dos veces al día con antiácidos que contienen cationes metálicos divalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, resultando en la disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. Tomar un antiácido con aluminio y magnesio dentro de las 6 horas de la administración de ISENTRESS disminuyó significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. Por lo tanto, no se recomienda la co-administración de ISENTRESS 400 mg dos veces al día con antiácidos que contengan aluminio y/o magnesio. La co-administración de ISENTRESS 400 mg dos veces al día con un antiácido con carbonato de calcio redujo los niveles plasmáticos de raltegravir; sin embargo, la interacción no se considera clínicamente significativa. Por lo tanto, cuando ISENTRESS 400 mg dos veces al día se co-administra con antiácidos que contengan carbonato de calcio, no se requiere ajuste de dosis.

Es probable que la co-administración de ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con antiácidos de aluminio/magnesio y carbonato de calcio resulte en reducciones clínicamente significativas en los niveles plasmáticos valle de raltegravir. Con base en estos hallazgos, no se recomienda la co-administración de antiácidos con aluminio/magnesio y carbonato de calcio con ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Agentes que Incrementan el pH Gástrico

La co-administración de ISENTRESS 400 mg dos veces al día con medicamentos que se sabe aumentan el pH gástrico (ej., omeprazol) puede aumentar los niveles plasmáticos de raltegravir basados en la solubilidad creciente de ISENTRESS en un pH más alto. En sujetos que recibieron ISENTRESS 400 mg dos veces al día conjuntamente con inhibidores de la bomba de protones (PPIs, por sus siglas en inglés) o bloqueadores H2 en los Protocolos 018 y 019, fueron observados perfiles de seguridad comparables en relación con el subgrupo que no recibía inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H2. De acuerdo con esta información, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores H2 pueden ser co-administrados con ISENTRESS 400 mg dos veces al día sin el ajuste de dosis.

El análisis de farmacocinética poblacional de ONCEMRK (Protocolo 292) mostró que la co-administración de ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con PPIs o bloqueadores H2 no resultó en cambios estadísticamente significativos en la farmacocinética de raltegravir. Se obtuvieron resultados comparables de seguridad y eficacia en ausencia o presencia de estos agentes que alteran el pH gástrico. Con base en esta información, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores H2 pueden administrarse en conjunto con ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Consideraciones Adicionales

En estudios de interacciones farmacológicas de ISENTRESS 400 mg dos veces al día, atazanavir, efavirenz, ritonavir, tenofovir, y tipranavir/ritonavir no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de raltegravir. La rifampicina, que es un inductor potente de enzimas metabolizadoras de fármacos, causó una disminución en los niveles valle de raltegravir (ver las subsecciones de Inductores de Enzimas Metabolizadoras de Fármacos e Inhibidores de UGT1A1, arriba).

No se han realizado estudios para evaluar las interacciones farmacológicas de ritonavir, tipranavir/ritonavir, boceprevir o etravirina con ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Mientras que las magnitudes de cambio con la exposición a raltegravir de ISENTRESS 400 mg dos veces al día por ritonavir, boceprevir o etravirina fueron pequeñas, el impacto de tipranavir/ritonavir fue mayor ($GMR C_{\text{valle}}=0.45$, $GMR ABC=0.76$). No se recomienda la co-administración de ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con tipranavir/ritonavir.

Estudios previos de ISENTRESS 400 mg dos veces al día mostraron que la co-administración de tenofovir disoproxil fumarato (un componente de TRUVADA®) incrementó la exposición a raltegravir. Se identificó que TRUVADA® incrementa la biodisponibilidad de raltegravir 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en 12%, sin embargo, este impacto no es clínicamente significativo. Por lo tanto, se permite la co-administración de TRUVADA® e ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Todos los estudios de interacciones se realizaron en adultos. Las interacciones medicamentosas se describen en la Tabla 4.

Tabla 4: Efecto de otros fármacos en la farmacocinética de raltegravir en adultos

Fármaco coadministrado	Fármaco coadministrado Dosis/Esquema	Raltegravir Dosis/Esquema	Relación (90% IC) de la farmacocinética de raltegravir parámetros con/sin coadministración; No Efecto = 1.00			
			n	C _{máx}	ABC	C _{mín}
Antiácidos de aluminio e hidróxido de magnesio	20 mL dosis única, con raltegravir	400 mg 2/día	25	0.56 (0.42, 0.73)	0.51 (0.40, 0.65)	0.37 (0.29, 0.48)
	20 mL dosis única, 2 horas antes de raltegravir		23	0.49 (0.33, 0.71)	0.49 (0.35, 0.67)	0.44 (0.34, 0.55)
	20 mL dosis única, 2 horas después de raltegravir		23	0.78 (0.53, 1.13)	0.70 (0.50, 0.96)	0.43 (0.34, 0.55)
	20 mL dosis única, 6 horas antes de raltegravir		16	0.90 (0.58, 1.40)	0.87 (0.64, 1.18)	0.50 (0.39, 0.65)
	20 mL dosis única, 6 horas después de raltegravir		16	0.90 (0.58, 1.41)	0.89 (0.64, 1.22)	0.51 (0.40, 0.64)
Antiácido de hidróxido de aluminio y magnesio	20 mL dosis única, 12 horas después de raltegravir	1,200 mg, dosis única	19	0.86 (0.65, 1.15)	0.86 (0.73, 1.03)	0.42 (0.34, 0.52)
Antiácido de carbonato de calcio	3,000 mg dosis única administrado con raltegravir	1,200 mg, dosis única	19	0.26 (0.21, 0.32)	0.28 (0.24, 0.32)	0.52 (0.45, 0.61)
	3,000 mg dosis única, 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 dosis única	10	1.53 (1.11, 2.12)	1.72 (1.47, 2.02)	1.95 (1.30, 2.92)
Atazanavir	400 mg diarios	1,200 mg, dosis única	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 2/día	10	1.24 (0.87, 1.77)	1.41 (1.12, 1.78)	1.77 (1.39, 2.25)
boceprevir	800 mg 3/día	400 mg dosis única	22	1.11 (0.91, 1.36)	1.04 (0.88, 1.22)	0.75 (0.45, 1.23)
antiácido carbonato de calcio	3000 mg dosis única	400 mg 2/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 2/día	400 mg 2/día	6	0.67 (0.33-1.37)	0.71	1.38 (0.16,12.12)

					(0.38-1.33)	
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	1,200 mg, dosis única	21	0.91 (0.70, 1.17)	0.86 (0.73, 1.01)	0.94 (0.76, 1.17)
etravirine	200 mg 2/día	400 mg 2/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 ABC)	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 2/día	14	1.62* (1.12, 2.33)	1.27* (0.94, 1.71)	0.47* (0.36, 0.61)
ritonavir	100 mg 2/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 disoproxil fumarato	300 mg diarios	400 mg 2/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 2/día	400 mg 2/día	15 (14 para C _{min})	0.82 (0.46, 1.46)	0.76 (0.49, 1.19)	0.45 (0.31, 0.66)
* Comparado con 400 mg dos veces al día administrado solo.						

XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

PACIENTES CON EXPOSICIÓN PREVIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

En la Tabla 5 se muestra el porcentaje de pacientes adultos que ya habían recibido tratamiento antirretroviral previo que recibieron ISENTRESS 400 mg dos veces al día o placebo (ambos con TOB) en los estudios P018 y P019 con alteraciones en las pruebas de laboratorio Grado 2 a 4 que representan un Grado de empeoramiento respecto al inicio.

Tabla 5: Alteraciones en las pruebas de laboratorio Grados 2 a 4 reportadas en pacientes tratados

Parámetro de laboratorio (Unidad)	Límite	Protocolos P018 y P019	
		ISENTRESS 400 mg 2/día +TOB (N = 462)	Placebo + TOB (N = 237)
Química sanguínea			
Ayuno (no al azar) prueba de glucosa sérica (mg/dL)			
Grado 2	126 – 250	11.3%	7.5%
Grado 3	251 – 500	2.9%	1.3%
Grado 4	>500	0.0%	0.0%
Bilirrubina sérica total			
Grado 2	1.6 - 2.5 x LSN	5.6%	3.0%
Grado 3	2.6 - 5.0 x LSN	3.0%	2.5%
Grado 4	>5.0 x LSN	0.9%	0.0%
Aspartato aminotransferasa sérica			
Grado 2	2.6 – 5.0 x LSN	9.5%	8.5%
Grado 3	5.1 – 10.0 x LSN	4.3%	3.0%
Grado 4	>10.0 x LSN	0.7%	1.3%
Alanina aminotransferasa sérica			
Grado 2	2.6 – 5.0 x LSN	10.8%	9.7%
Grado 3	5.1 – 10.0 x LSN	4.8%	2.5%
Grado 4	>10.0 x LSN	1.3%	1.7%
Fosfatasa alcalina sérica			
Grado 2	2.6 – 5.0 x LSN	2.2%	0.4%
Grado 3	5.1 – 10.0 x LSN	0.4%	1.3%
Grado 4	>10.0 x LSN	0.7%	0.4%
Creatina-cinasa en suero			
Grado 2	6.0 - 9.9 x LSN	2.6%	2.1%
Grado 3	10.0 - 19.9 x LSN	4.1%	2.5%
Grado 4	≥20.0 x LSN	3.0%	1.3%
LSN = Límite superior del rango normal			

PACIENTES SIN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL PREVIO

STARTMRK (Protocolo 021; ISENTRESS 400 mg dos veces al día)

Los porcentajes de pacientes adultos que no habían recibido tratamiento antirretroviral previo que recibieron ISENTRESS 400 mg dos veces al día o efavirenz (ambos con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato), en el protocolo P021 con alteraciones en las pruebas de laboratorio Grado 2 a 4 que representaron un empeoramiento de Grado respecto al inicio, se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Alteraciones en las pruebas de laboratorio grados 2 a 4 reportadas en pacientes sin tratamiento previo

Parámetro de laboratorio (Unidad)	Límite	Protocolo P021	
		ISENTRESS 400 mg 2/día + emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse + emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato (N = 282)
Química sanguínea			
Ayunas (no al azar) prueba de glucosa sérica (mg/dL)			
Grado 2	126 – 250	6.6%	6.0%
Grado 3	251 – 500	1.8%	0.8%
Grado 4	>500	0.0%	0.0%
Bilirrubina sérica total			
Grado 2	1.6 - 2.5 x LSN	4.6%	0.4%
Grado 3	2.6 - 5.0 x LSN	0.7%	0.0%
Grado 4	>5.0 x LSN	0.4%	0.0%
Aspartato aminotransferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x LSN	7.5%	10.4%
Grado 3	5.1 - 10.0 x LSN	4.6%	2.9%
Grado 4	>10.0 x LSN	1.1%	0.4%
Alanina aminotransferasa sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x LSN	11.0%	11.8%
Grado 3	5.1 - 10.0 x LSN	1.8%	2.2%
Grado 4	>10.0 x LSN	1.8%	0.7%
Fosfatasa alcalina sérica			
Grado 2	2.6 - 5.0 x LSN	1.1%	3.2%
Grado 3	5.1 - 10.0 x LSN	0.0%	0.7%
Grado 4	>10.0 x LSN	0.4%	0.4%
LSN = Límite superior del rango normal			

Lípidos, cambios respecto al Inicio

Para el protocolo P021, los cambios de lípidos en ayunas con respecto al inicio se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Valores lipídicos del protocolo P021, cambio respecto al inicio en lípidos séricos a la semana 240

Parámetro de laboratorio (Unidad)	ISENTRESS 400 mg 2/día N = 207		Efavirenz 600 mg al acostarse N = 187	
		Cambio en la semana 240 respecto al inicio		Cambio en la semana 240 respecto al inicio
	Promedio respecto al inicio	Cambio promedio (IC 95%) [†]	Promedio respecto al inicio	Cambio promedio (IC 95%) [†]
Colesterol total (mg/dL) [‡]	158.8	16.0(11.5, 20.6)	157.1	44.0 (37.7, 50.4)
Colesterol HDL (mg/dL) [‡]	37.9	5.7 (4.3, 6.9)	38.4	12.6 (10.9, 14.4)
Colesterol LDL (mg/dL) [‡]	96.2	9.92 (6.1, 13.8)	92.5	25.4 (20.1, 30.7)
Triglicéridos (mg/dL) [‡]	128.3	1.5 (-9.9, 13.0)	140.6	37.3 (14.3, 60.2)
Total: tasa 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)

[†] IC del 95% se basaron en la distribución-t entre el grupo.
[‡] Pruebas de laboratorio en ayuno (no al azar) a la semana 240.

Notas:
 ISENTRESS y efavirenz fueron administrados con emtricitabina (+) tenofovir disoproxil fumarato.
 N = Número total de pacientes por grupo de tratamiento con al menos un resultado de prueba de lípidos disponible. El análisis se basó en toda la información disponible.
 P_≤0.001 para la comparación de ISENTRESS vs. efavirenz excepto la tasa de C-HDL total (valor de p=0.061) y triglicéridos (valor p=0.004).
 La “última observación realizada” se aplica para la información faltante cuando esto se debe a un incremento de lípidos (ej., uso de tratamiento de rescate).

ONCEMRK (Protocolo 292; ISENTRESS 1,200 mg [2 x 600 mg] una vez al día)

Los porcentajes de pacientes que recibieron ya sea ISENTRESS 1,200 mg (2 x 600 mg) una vez al día o ISENTRESS 400 mg dos veces al día en ONCEMRK (P292) con anomalías de laboratorio seleccionadas de Grado 2 a 4 que representan un empeoramiento de Grado desde el valor basal se presentan en la Tabla 8.

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

Parámetro de Laboratorio Término Preferido (Unidad)	Límite	Estudio Aleatorizado P292	
		Raltegravir 1,200 mg una vez al día (N=531)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N=266)
Hematología			
Neutrófilos (10 ³)/microL)			
Grado 2	0.75-0.999	1.5%	0.8%
Grado 3	0.50-0.749	1.3%	1.1%
Grado 4	<0.50	0.2%	0.0%
Plaquetas (10 ³)/microL)			
Grado 2	50-99.999	1.1%	0.4%
Grado 3	25-49.999	0.0%	0.0%
Grado 4	<25	0.0%	0.4%
Química			
Bilirrubina total			
Grado 2	1.6-2.5 x ULN	2.8%	1.5%
Grado 3	2.6-5.0 x ULN	0.6%	0.4%
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	4.5%	2.6%
Grado 3	5.1-10.0 x ULN	2.1%	0.4%
Grado 4	>10.0 x ULN	0.6%	0.4%
Alanina aminotransferasa			
Grado 2	2.6-5.0 x ULN	4.2%	1.5%
Grado 3	5.1-10.0 x ULN	1.1%	0.4%
Grado 4	>10.0 x ULN	1.1%	0.4%
Fosfatasa alcalina			
Grado 2	2.6-5.0 x ULN	1.1%	0.0%
Grado 3	5.1-10.0 x ULN	0.2%	0.0%
Grado 4	>10.0 x ULN	0.0%	0.0%
Lipasa			
Grado 2	1.6-3.0 x ULN	7.0%	5.3%
Grado 3	3.1-5.0 x ULN	1.5%	0.8%
Grado 4	>5.0 x ULN	1.7%	0.8%
Creatina Cinasa			
Grado 2	6.0-9.9 x ULN	4.3%	4.9%
Grado 3	10.0-19.9 x ULN	3.2%	2.6%
Grado 4	≥20.0 x ULN	3.4%	1.9%
ULN = Límite superior del intervalo normal (por sus siglas en inglés, <i>Upper limit of normal range</i>) Nota: Raltegravir 1,200 mg una vez al día y raltegravir 400 mg dos veces al día se administraron con TRUVADA®.			

XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad

Toxicidad aguda

Un estudio de aumento de la dosis intravenosa de 3 días en perros provocó mortalidad en dosis altas; se consideró que este resultado fue por arritmia cardíaca secundaria al exceso de administración de sal de potasio en la formulación del medicamento. Se observaron signos físicos leves a dosis más bajas. En un estudio de administración intravenosa de 7 días en perros, con 100 mg/kg/día (exposición de aproximadamente 23 veces por encima de la dosis recomendada en humanos), los efectos relacionados con el tratamiento se limitaron a signos físicos que incluyeron pérdida de peso, incrementos mínimos en nitrógeno ureico sérico, incrementos en la actividad de la alanina aminotransferasa, actividad de la fosfatasa alcalina y colesterol, y muy ligera dilatación tubular renal.

Toxicidad crónica

Se realizaron estudios de toxicidad crónica con dosis repetidas en ratas (duración de 6 meses) y en perros (duración de 1 año). En perros, no se observaron efectos adversos a 360 mg/kg/día (Exposición 9 veces por encima de la exposición a la dosis recomendada en humanos). En ratas, se observó mortalidad, precedida por signos físicos de intolerancia al medicamento, con 600 mg/kg/día (exposiciones 4.4 veces por encima de la exposición a la dosis recomendada en humanos), pero no a 120 mg/kg/día (exposición 1.6 veces por encima de la exposición a la dosis recomendada en humanos). En ratas, ocurrió inflamación de la cavidad nasal y degeneración de la mucosa estomacal a 120 mg/kg/día y es sugestiva de las propiedades irritantes del medicamento.

Carcinogenicidad

Los estudios de carcinogenicidad de raltegravir en ratones no demostraron ningún potencial carcinogénico. En los niveles más altos de dosis, 400 mg/kg/día en hembras y 250 mg/kg/día en machos, la exposición sistémica fue aproximadamente 2 veces mayor (hembras) o igual (machos) al ABC (54 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$) con 400 mg dos veces al día. En ratas, se identificó potencial carcinogénico, considerado como específico para esta especie, pero se considera que tiene mínima importancia para los seres humanos. En ratas, se identificaron tumores (carcinoma de células escamosas) de la nariz/nasofaringe en el grupo de animales con dosis medianas y altas. Se considera que estas neoplasias son el resultado de la deposición local y/o de la aspiración del medicamento de la mucosa de la nariz/nasofaringe durante la dosificación y son una consecuencia esperada de la irritación crónica e inflamación. Consistente con esto, la incidencia creciente de estas neoplasias se correlaciona con la dosificación oral de altas concentraciones de raltegravir (≥ 300 mg/kg) en lugar de exposición sistémica. Sin embargo, en el NOAEL, la exposición sistémica fue 1.4 a 1.7 veces mayor que el ABC (54 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$) con la dosis clínica de 400 mg dos veces al día.

Mutagénesis

Todos los estudios de genotoxicidad para evaluar mutagenicidad y clastogenicidad fueron negativos.

Reproducción

No se observó efecto alguno en la fertilidad de ratas hembra y macho con dosis de hasta 600 mg/kg/día, que corresponde a una exposición 3 veces la recomendada en humanos.

Desarrollo

La administración oral de hasta 600 mg/kg/día a ratas jóvenes causó irritación en el estómago en forma similar a la observada en ratas adultas. No se observaron otras formas de toxicidad en las ratas jóvenes que indicara que eran más sensibles que las ratas adultas a los efectos del medicamento.

XIII. Dosis y Vía de Administración

ISENTRESS se debe administrar en combinación con otros antirretrovirales.

ISENTRESS se puede administrar con o sin alimentos.

ISENTRESS está disponible en las siguientes concentraciones de dosis:

- Comprimidos recubiertos de 600 mg para usarse en esquema de 1 vez al día (ver Tabla de recomendaciones de dosis, más abajo).
- Comprimidos recubiertos de 400 mg para usarse en esquema de 2 veces al día.

Debido a que las formulaciones tienen diferentes perfiles farmacocinéticos, no se debe sustituir el comprimido de 400 mg por el comprimido de 600 mg para crear una dosis de 1,200 mg una vez al día.

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

Adultos:

Recomendaciones de Dosis para ISENTRESS en Pacientes Adultos	
Población	Dosis Recomendada
Pacientes sin tratamiento previo (pacientes <i>naive</i>) o pacientes virológicamente suprimidos con un esquema inicial de ISENTRESS 400 mg dos veces al día	*1,200 mg (2 comprimidos de 600 mg) una vez al día ó 400 mg dos veces al día
Pacientes con tratamiento previo	400 mg dos veces al día
*No sustituir el comprimido de 600 mg por el comprimido de 400 mg para crear una dosis de 1,200 mg una vez al día.	

XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental

No hay información específica disponible para el tratamiento de la sobredosificación con ISENTRESS. En los estudios de fase I se estudiaron múltiples dosis tan altas como 1,800 mg (3 x 600 mg) una vez al día (q.d.) por 28 días y 800 mg 2 veces al día (b.i.d.) sin evidencia de toxicidad. En los estudios de fase II/III se tomaron ocasionalmente dosis de 1,800 mg al día sin evidencia de toxicidad. Con base en la información disponible, raltegravir muestra ser bien tolerado a dosis de hasta 800 mg dos veces al día y cuando se administra con medicamentos que aumentan su exposición en 50-70% (como tenofovir disoproxil fumarato y atazanavir). Raltegravir tiene un amplio margen terapéutico, por lo que es limitado el potencial de toxicidad a consecuencia de la sobredosificación.

En el caso de una sobredosis es razonable emplear medidas estándar de apoyo; es decir retirar del tracto gastrointestinal el material no absorbido, realizar monitoreo clínico (incluyendo la obtención de un electrocardiograma), e iniciar tratamiento de soporte necesario. Se desconoce si ISENTRESS es dializable.

XV. Presentación

Caja de cartón con frasco con 60 comprimidos con 400 mg.
Caja de cartón con frasco con 60 comprimidos con 600 mg.

XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

Consérvese a no más de 30°C. Consérvese la caja bien cerrada.

XVII. Leyendas de Protección

Literatura exclusiva para médicos.
Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se use durante la lactancia.
Su uso durante el embarazo es responsabilidad del médico tratante.
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y dpoc.mexico@msd.com

XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio

Representante legal en México:
Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V.
Av. San Jerónimo No. 369, Piso 8, Col. La Otra Banda, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.

XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría

Reg. No. 308M2007 SSA IV

Version: S-WPC-MK0518-MF-062016 & WPC-MK0518-MF-012018
RCN: 000017082-MX