



## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

---

**ISENTRESS®**

raltegravir

### APRESENTAÇÕES

ISENTRESS®

- comprimidos revestidos de 400 mg de raltegravir em frascos com 60 comprimidos.
- comprimidos mastigáveis de 100 mg de raltegravir em frascos com 60 comprimidos.

### USO ORAL

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE

### COMPOSIÇÃO

#### Comprimidos Revestidos

- cada comprimido revestido de 400 mg contém 434,4 mg de raltegravir potássico (como sal), equivalente a 400 mg de raltegravir (sem fenol).

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, fosfato de cálcio dibásico, hipromelose, poloxâmer (contém 0,01% de hidroxitolueno butilado como antioxidante), estearilfumarato de sódio, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

#### Comprimidos Mastigáveis

- cada comprimido mastigável sulcado de 100 mg contém 108,6 mg de raltegravir potássico (como sal), equivalente a 100 mg de raltegravir (sem fenol).

Excipientes: hiprolose, sucralose, sacarina sódica, citrato de sódio, manitol, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, glicirrizinato de amônio, sorbitol, frutose, aroma natural de banana e aroma natural e artificial (laranja e agente de mascaramento que contém aspartame), crospovidona, estearato de magnésio, estearilfumarato de sódio, etilcelulose 20 cP, hidróxido de amônio, cadeia média de triglicérides, ácido oleico, hipromelose 2910/6 cP e macrogol/PEG 400.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

---

### 1. INDICAÇÕES

ISENTRESS® é indicado em combinação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento da infecção por HIV-1.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Adultos

**Descrição dos Estudos Clínicos:** as evidências de eficácia durável de ISENTRESS® baseiam-se nas análises dos dados de 96 semanas de 2 estudos randômicos, duplo-cegos e controlados por placebo: BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2 (Protocolos 018 e 019), compostos por pacientes adultos infectados por HIV-1 já tratados com agentes antirretrovirais e na análise dos dados de 240 semanas de um estudo randômico, duplo-cego, controlado com fármaco ativo, o STARTMRK (P021).

**Pacientes Já Tratados:** BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2 são estudos fase III para avaliar a segurança e a atividade antirretroviral de ISENTRESS® 400 mg 2x/dia em combinação com uma Terapia Otimizada de Base (OBT), *versus* a OBT isoladamente, em pacientes infectados pelo HIV, com 16 anos de idade ou mais, com resistência documentada a pelo menos 1 fármaco de cada uma das 3 classes (ITRNs, ITRNNs, IPs) de tratamento antirretroviral. A distribuição randômica foi estratificada por grau de resistência ao IP (1 IP *vs.* > 1 IP) e uso de enfuvirtida na OBT. Antes da distribuição randômica, a OBT foi selecionada pelo pesquisador com base no teste de resistência genotípica/fenotípica e no histórico anterior de ART.

A Tabela 1 mostra as características demográficas entre os pacientes do braço ISENTRESS® 400 mg 2x/dia e os pacientes do braço que recebeu placebo.

**Tabela 1: Características no Período Basal**

BENCHMRK 1 e 2 agrupados	ISENTRESS® 400 mg 2x/dia + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
<b>Sexo n (%)</b>		
Masculino	405 (87,7)	210 (88,6)
Feminino	57 (12,3)	27 (11,4)
<b>Raça n (%)</b>		
Branco	301 (65,2)	173 (73,0)
Negro	65 (14,1)	26 (11,0)
Asiáticos	16 (3,5)	6 (2,5)
Hispanicos	53 (11,5)	19 (8,0)
Outros	27 (5,8)	13 (5,5)
<b>Idade (anos)</b>		
Mediana (mín., máx.)	45,0 (16 a 74)	45,0 (17 a 70)
<b>Contagem de Células CD4</b>		
Mediana (mín, 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 < e ≤ 200 células/mm <sup>3</sup> , n (%)	173 (37,4)	85 (35,9)
<b>RNA de HIV Plasmático</b>		
Mediana (mín., máx.), log <sub>10</sub> cópias/mL	4,8 (2,3 a 5,9)	4,7 (2,3 a 5,9)
> 100.000 cópias/mL, n (%)	165 (35,7)	78 (32,9)
<b>Histórico de AIDS n (%)</b>		
Sim	427 (92,4)	215 (90,7)
<b>Uso Anterior de ART, Mediana (1º trimestre, 3º trimestre)</b>		
Anos de uso de ART	10,1 (7,3 a 12,1)	10,2 (7,9 a 12,4)
Número de ARTs	12,0 (9 a 15)	12,0 (9 a 14)
<b>Coinfecção por Hepatite<sup>†</sup> n (%)</b>		
Sem Hepatite B ou C	385 (83,3)	200 (84,4)
Hepatite B apenas	36 (7,8)	7 (3,0)
Hepatite C apenas	37 (8,0)	28 (11,8)
Coinfecção por Hepatite B e C	4 (0,9)	2 (0,8)
<b>Estrato n (%)</b>		
Enfuvirtida na OBT	175 (37,9)	89 (37,6)
Resistente a ≥ 2 IPs	447 (96,8)	226 (95,4)

<sup>†</sup>Positivo para antígeno de superfície da hepatite B ou positivo para anticorpo da hepatite C.

A Tabela 2 compara as características dos pacientes sob terapia otimizada de base no período basal que receberam ISENTRESS® 400 mg 2x/dia *versus* as características dos pacientes do braço de controle.

**Tabela 2: Características da Terapia Otimizada de Base no Período Basal**

BENCHMRK 1 e 2 agrupados	ISENTRESS® 400 mg 2x/dia + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
<b>Número de ARTs na OBT</b>		
Mediana (mín., máx.)	4,0 (1 a 7)	4,0 (2 a 7)
<b>Número de IPs Ativos na OBT pelo Teste de Resistência Fenotípica<sup>†</sup></b>		
0	165 (35,7)	96 (40,5)
1 ou mais	278 (60,2)	137 (57,8)
<b>Escore de Sensibilidade Fenotípica (ESF)<sup>‡</sup></b>		
0	67 (14,5)	43 (18,1)
1	144 (31,2)	71 (30,0)
2	142 (30,7)	66 (27,8)
3 ou mais	85 (18,4)	48 (20,3)
<b>Escore de Sensibilidade Genotípica (ESG)<sup>‡</sup></b>		

0	116 (25,1)	65 (27,4)
1	177 (38,3)	95 (40,1)
2	111 (24,0)	49 (20,7)
3 ou mais	51 (11,0)	23 (9,7)

†O uso de darunavir na OBT em pacientes que não haviam recebido darunavir foi contabilizado como um IP ativo.

‡O Escore de Sensibilidade Fenotípica (ESF) e o Escore de Sensibilidade Genotípica (ESG) foram definidos como o total de ARTs orais na OBT aos quais um isolado viral do paciente apresentou sensibilidade fenotípica e sensibilidade genotípica, respectivamente, com base nos testes de resistência fenotípica e genotípica. O uso de enfuvirtida na OBT de pacientes que não haviam recebido enfuvirtida foi contabilizado como um fármaco ativo na OBT no ESG e no ESF. Da mesma maneira, o uso de darunavir na OBT em pacientes que não haviam recebido darunavir foi contabilizado como um fármaco ativo na OBT.

Os resultados da 48ª e da 96ª semanas para os 699 pacientes distribuídos de forma randômica e que receberam a dose recomendada de ISENTRESS® 400 mg 2x/dia dos estudos BENCHMRK 1 e 2 agrupados são mostrados na Tabela 3.

**Tabela 3: Resultados por Grupo de Tratamento até a 48ª e 96ª Semanas**

Estudos Randômicos Protocolos 018 e 019	Resultado na 48ª Semana		Resultado na 96ª Semana	
	ISENTRESS® 400 mg 2x/dia (N = 462) n (%)	Placebo (N = 237) n (%)	ISENTRESS® 400 mg 2x/dia (N = 462) n (%)	Placebo (N = 237) n (%)
Pacientes com RNA de HIV menor que 400 cópias/mL*	332 (72,3)	88 (37,1)	283 (61,5)	67 (28,3)
Pacientes com RNA de HIV menor que 50 cópias/mL*	285 (62,1)	78 (32,9)	262 (57,0)	62 (26,2)
Pacientes com redução de RNA de HIV maior que 1 log <sub>10</sub> ou RNA de HIV menor que 400 cópias/mL*	348 (75,8)	94 (39,7)	294 (63,9)	69 (29,1)
Alteração média de RNA de HIV em relação ao período basal (log <sub>10</sub> cópias/mL)*	-1,71	-0,78	-1,51	-0,60
Alteração média de contagem de células CD4 em relação ao período basal (células/mm <sup>3</sup> )*	109,4	44,6	123,4	48,9
Falha virológica (confirmada)†	105 (22,7)	134 (56,5)	150 (32,5)	148 (62,4)
Não respondeu	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)
Óbito‡	10 (2,2)	6 (2,5)	13 (2,8)	6 (2,5)
Condição Definidora de AIDS – Julgada (CDA)‡	17 (3,7)	11 (4,6)	18 (3,9)	11 (4,6)
Descontinuação devido a eventos adversos clínicos‡	10 (2,2)	7 (3,0)	16 (3,5)	10 (4,2)
Descontinuação devido a eventos adversos laboratoriais‡	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Descontinuação devido a outros motivos‡§	11 (2,4)	4 (1,7)	38 (8,2)	19 (8,0)

\*Abordagem para manuseio dos valores faltantes: para desfechos binários (proporções), a ausência de resposta equivale à falha. Para alteração em relação ao período basal em log<sub>10</sub> RNA de HIV e alteração em relação ao período basal em contagem de células CD4, a abordagem de Falha Observada (FO) assume que o valor do período basal foi transportado para pacientes que descontinuaram a terapia designada por falta de eficácia.

†Falha virológica: definida como pacientes que não responderam ao tratamento e não atingiram redução > 1,0 log<sub>10</sub> de RNA de HIV ou < 400 cópias de RNA de HIV/mL na 16ª semana, ou rebote viral, definido como: (a) RNA de HIV > 400 cópias/mL (em 2 medidas consecutivas com pelo menos 1 semana de intervalo) após a resposta inicial com RNA de HIV < 400 cópias/mL ou (b) aumento > 1,0 log<sub>10</sub> de RNA de HIV acima do nível do ponto mais baixo (em 2 medidas consecutivas com pelo menos 1 semana de intervalo).

‡O resultado na 48ª semana incluiu dados de pelo menos 48 semanas. O resultado na 96ª semana incluiu dados até a 96ª semana.

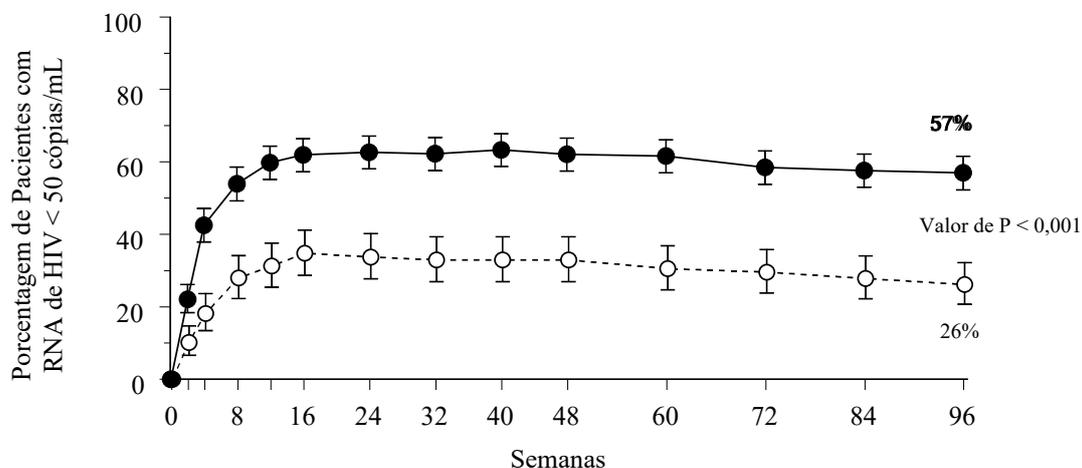
§Inclui perda de acompanhamento, retirada do consentimento do paciente, falta de adesão, violação do protocolo e outros motivos.

Nota: ISENTRESS® e placebo foram administrados com terapia otimizada de base.

N = número de pacientes em cada grupo de tratamento.

O percentual (IC 95%) de pacientes que atingiram RNA de HIV < 50 cópias/mL em função do tempo é apresentado na Figura 1.

**Figura 1**  
**Proporção de Pacientes com RNA de HIV < 50 Cópias/mL (IC 95%) Em Função do Tempo (Não Completo = Falha)**



Número de Pacientes Contribuintes

● ISENTRESS + OBT	462	458	457	461	453	458	459	456	460	460	460
○ Placebo + OBT	237	236	236	237	237	237	237	236	237	237	237

As respostas virológicas na 96ª semana por escore de sensibilidade genotípica e fenotípica no período basal são mostradas na Tabela 4.

**Tabela 4: Resposta Virológica na 96ª Semana por Escore de Sensibilidade Genotípica/Fenotípica no Período Basal†**

BENCHMRK 1 e 2 agrupados (abordagem de falhas virológicas levadas adiante)	ISENTRESS® 400 mg 2x/dia + OBT (N = 462)			Placebo + OBT (N = 237)		
	n	Porcentagem com RNA de HIV < 400 cópias/mL na 96ª semana	Porcentagem com RNA de HIV < 50 cópias/mL na 96ª semana	n	Porcentagem com RNA de HIV < 400 cópias/mL na 96ª semana	Porcentagem com RNA de HIV < 50 cópias/mL na 96ª semana
<b>Escore de Sensibilidade Fenotípica‡</b>						
0	63	51	48	43	5	5
1	131	69	65	68	26	24
2	134	74	69	60	37	35
3 ou mais	74	62	54	40	53	48
<b>Escore de Sensibilidade Genotípica‡</b>						
0	111	46	41	64	5	5
1	160	76	72	89	31	28
2	102	75	70	41	61	61
3 ou mais	45	62	53	21	48	38

†Abordagem de falha observada

‡ O ESF e o ESG foram definidos como o total de ARTs orais na OBT aos quais um isolado viral do paciente apresentou sensibilidade fenotípica e sensibilidade genotípica, respectivamente, com base nos testes de resistência fenotípica e genotípica. O uso de enfuvirtida na OBT de pacientes que não haviam recebido enfuvirtida foi contabilizado como fármaco ativo na OBT no ESG e no ESF. Da mesma maneira, o uso de darunavir na OBT em pacientes que não haviam recebido darunavir foi contabilizado como fármaco ativo na OBT.

### Troca de Pacientes Suprimidos de Lopinavir/Ritonavir para Raltegravir

Os estudos SWITCHMRK 1 e 2 avaliaram pacientes infectados por HIV recebendo tratamento supressor (RNA de HIV na triagem < 50 cópias/mL; regime estável > 3 meses) com lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg, 2 comprimidos 2x/dia mais pelo menos 2 inibidores nucleosídeos de transcriptase reversa e os distribuíram de forma randômica na proporção de 1:1 para continuar com lopinavir/ritonavir 2 comprimidos 2x/dia (n = 174 e n = 178, respectivamente) ou substituir lopinavir/ritonavir por raltegravir 400 mg 2x/dia (n = 174 e n = 176, respectivamente). Os pacientes com histórico anterior de falha virológica não foram excluídos e o número de tratamentos antirretrovirais anteriores não era limitado.

Esses estudos foram encerrados após a análise primária de eficácia na 24ª semana porque não conseguiram demonstrar a não inferioridade do raltegravir *versus* lopinavir/ritonavir. Em ambos os estudos na 24ª semana, a supressão do RNA de HIV para menos de 50 cópias/mL foi mantida em 84,4% do grupo raltegravir *versus* 90,6% do grupo lopinavir/ritonavir (não completo = falha). Em pacientes que nunca apresentaram falha virológica antes da entrada no estudo, taxas de resposta virológica similares foram observadas nos grupos do raltegravir e do lopinavir/ritonavir.

### Pacientes Não Tratados Previamente

O STARTMRK é um estudo Fase III para avaliar a segurança e a atividade antirretroviral de ISENTRESS® 400 mg 2x/dia + entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila *versus* efavirenz + entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila em pacientes infectados por HIV nunca expostos a tratamento com RNA de HIV > 5.000 cópias/mL. A distribuição randômica foi estratificada por nível de triagem de RNA de HIV ( $\leq$  50.000 cópias/mL; e > 50.000 cópias/mL) e por *status* de hepatite.

A Tabela 5 mostra as características demográficas entre pacientes do grupo que recebeu ISENTRESS® 400 mg 2x/dia e pacientes do grupo que recebeu efavirenz.

**Tabela 5: Características Basais dos Pacientes**

	ISENTRESS® 400 mg 2x/dia (N = 281)	Efavirenz 600 mg à Noite Antes de Dormir (N = 282)	Total (N = 563)
<b>Sexo n (%)</b>			
Masculino	227 (80,8)	231 (81,9)	458 (81,3)
Feminino	54 (19,2)	51 (18,1)	105 (18,7)
<b>Raça n (%)</b>			
Branco	116 (41,3)	123 (43,6)	239 (42,5)
Negro	33 (11,7)	23 (8,2)	56 (9,9)
Asiático	36 (12,8)	32 (11,3)	68 (12,1)
Hispânico	60 (21,4)	67 (23,8)	127 (22,6)
Nativos Americanos	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Multirraciais	35 (12,5)	36 (12,8)	71 (12,6)
<b>Região n (%)</b>			
América Latina	99 (35,2)	97 (34,4)	196 (34,8)
Sudeste Asiático	34 (12,1)	29 (10,3)	63 (11,2)
América do Norte	82 (29,2)	90 (31,9)	172 (30,6)
UE/Austrália	66 (23,5)	66 (23,4)	132 (23,4)
<b>Idade (anos)</b>			
18-64 n (%)	279 (99,3)	278 (98,6)	557 (98,9)
≥ 65 n (%)	2 (0,7)	4 (1,4)	6 (1,1)
Média (DP)	37,6 (9,0)	36,9 (10,0)	37,2 (9,5)
Mediana (mín., máx.)	37,0 (19 a 67)	36,0 (19 a 71)	37,0 (19 a 71)
<b>Contagem de Células CD4 (células/microL)</b>			
N†	281	281	562
Média (DP)	218,9 (124,2)	217,4 (133,6)	218,1 (128,8)
Mediana (mín., máx.)	212,0 (1 a 620)	204,0 (4 a 807)	207,5 (1 a 807)
<b>RNA de HIV Plasmático (log<sub>10</sub> cópias/mL)</b>			
N†	281	282	563
Média (DP)	5,0 (0,6)	5,0 (0,6)	5,0 (0,6)
Mediana (mín., máx.)	5,1 (2,6 a 5,9)	5,0 (3,6 a 5,9)	5,0 (2,6 a 5,9)
<b>RNA de HIV Plasmático (cópias/mL)</b>			
N†	281	282	563
Média geométrica	103.205	106.215	104.702
Mediana (mín., máx.)	114.000 (400 a 750.000)	104.000 (4.410 a 750.000)	110.000 (400 a 750.000)
<b>Histórico de AIDS n (%)</b>			
Sim	52 (18,5)	59 (20,9)	111 (19,7)
<b>Estrato n (%)</b>			

RNA de HIV na triagem ≤ 50.000	75 (26,7)	80 (28,4)	155 (27,5)
Positivo para Hepatite B ou C <sup>‡</sup>	18 (6,4)	16 (5,7)	34 (6,0)
<b>Subtipo Viral n (%)</b>			
Clade B	219 (77,9)	230 (81,6)	449 (79,8)
Não Clade B <sup>§</sup>	59 (21,0)	47 (16,7)	106 (18,8)
Faltante	3 (1,1)	5 (1,8)	8 (1,4)
<b>RNA de HIV Plasmático Basal<sup>†</sup> n (%)</b>			
≤ 50.000 cópias/mL	79 (28,1)	84 (29,8)	163 (29,0)
> 50.000 cópias/mL	202 (71,9)	198 (70,2)	400 (71,0)
≤ 100.000 cópias/mL	127 (45,2)	139 (49,3)	266 (47,2)
> 100.000 cópias/mL	154 (54,8)	143 (50,7)	297 (52,8)
<b>Contagem 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> e ≤ 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> Pacientes com resultados faltantes excluídos. <sup>‡</sup> Evidência de antígeno de superfície de hepatite B ou evidência de RNA de HCV por teste quantitativo de reação de cadeia de polimerase (PCR) para vírus de hepatite C. <sup>§</sup> Subtipos Não Clade B (nº de pacientes): Clade 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), Complexo (3) Notas: ISENRESS <sup>®</sup> e efavirenz foram administrados com entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila. N = número de pacientes em cada grupo. n (%) = número (porcentagem) de pacientes em cada subcategoria.			

Na análise da semana 240, o regime de ISENTRESS<sup>®</sup> foi superior ao regime de efavirenz com base na eficácia virológica e imunológica. Os resultados da 48<sup>a</sup> e 240<sup>a</sup> semanas do STARTMRK são mostrados na Tabela 6.

**Tabela 6: Resultados por Grupo de Tratamento até a 48<sup>a</sup> e 240<sup>a</sup> Semanas\***

Estudo Randômico Protocolo 021	Resultado na 48 <sup>a</sup> Semana			Resultado na 240 <sup>a</sup> Semana		
	ISENRESS <sup>®</sup> 400 mg	Efavirenz 600 mg	Diferença (ISENRESS <sup>®</sup> – Efavirenz) (IC <sup>†</sup> )	ISENRESS <sup>®</sup> 400 mg	Efavirenz 600 mg	Diferença (ISENRESS <sup>®</sup> – Efavirenz) (IC <sup>†</sup> )
	2x/dia (N = 281) n (%)	À Noite Antes de Dormir (N = 282) n (%)		2x/dia (N = 281) n (%)	À Noite Antes de Dormir (N = 282) n (%)	
Pacientes com RNA de HIV menor que 50 cópias/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) 7,3
Pacientes com RNA de HIV menor que 400 cópias/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)
Alteração média em relação ao período basal da contagem de células CD4 (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)
Falha virológica (confirmada) <sup>‡</sup> (< 50)	27 (9,6)	39 (13,8)		55 (19,6)	59 (20,9)	
Não respondeu	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)	
Óbito	2 (0,7)	0 (0,0)		5 (1,8)	5 (1,8)	
Descontinuação por eventos adversos clínicos	8 (2,8)	17 (6,0)		14 (5,0)	25 (8,9)	
Descontinuação por eventos adversos laboratoriais	0 (0,0)	1 (0,4)		0 (0,0)	3 (1,1)	
Descontinuação por outros motivos <sup>§</sup>	12 (4,3)	15 (5,3)		51 (18,1)	60 (21,3)	

\*Concluiu-se que ISENTRESS<sup>®</sup> não é inferior ao efavirenz se o limite inferior do IC de 95% para a diferença na resposta porcentual for superior a 12 pontos percentuais. Pode-se ainda concluir que ISENTRESS<sup>®</sup> é superior ao efavirenz se o limite inferior exceder zero.

<sup>†</sup>Abordagem para manipulação de valores faltantes: para desfechos binários (proporções), pacientes que não completaram o tratamento = falha. Para alteração em relação ao período basal na contagem de células CD4, a abordagem de Falha Observada (FO) assume que o valor basal foi transportado para pacientes que descontinuaram o tratamento designado devido à falta de eficácia.

<sup>‡</sup>Falha virológica = definida como pacientes que não responderam para aqueles com (1) RNA de HIV > 50 cópias/mL no momento da descontinuação para pacientes que descontinuaram prematuramente o tratamento do estudo ou (2) RNA de HIV > 50 cópias/mL na 24ª semana; ou rebote virológico para aqueles com RNA de HIV > 50 cópias/mL (em 2 medidas consecutivas com pelo menos 1 semana de intervalo) após resposta inicial com RNA de HIV < 50 cópias/mL.

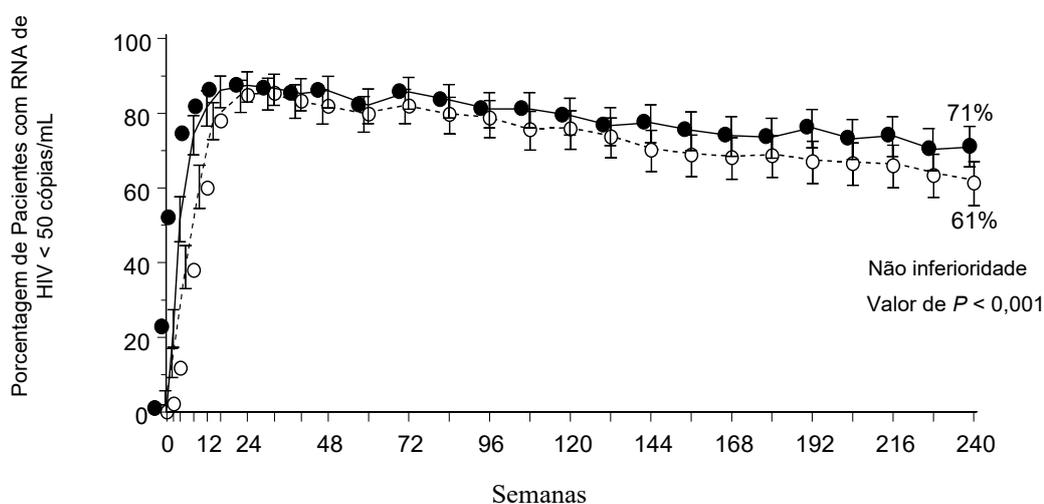
<sup>§</sup>Inclui perda de acompanhamento, paciente retirou o consentimento, falta de adesão, violação do protocolo e outros motivos.

Nota: ISENTRESS<sup>®</sup> e efavirenz foram administrados com TRUVADA<sup>™</sup>.

n (%) = número (porcentagem) de pacientes em cada categoria.

A Figura 2 apresenta a proporção de pacientes com RNA de HIV plasmático < 50 cópias/mL em função do tempo por grupo de tratamento. Os pacientes tratados com ISENTRESS<sup>®</sup> atingiram supressão viral (RNA de HIV < 50 cópias/mL) mais cedo que os que receberam EFV. Durante 240 semanas de tratamento, 71% do grupo que recebeu ISENTRESS<sup>®</sup> 400 mg 2x/dia e 61% no grupo comparador atingiram RNA de HIV < 50 cópias/mL (abordagem NC = F).

**Figura 2**  
**Proporção de Pacientes com RNA de HIV < 50 Cópias/mL (IC 95%) Em Função do Tempo (NC = F)**



Número de Pacientes Contribuintes

● ISENTRESS <sup>®</sup> 400 mg 2 x dia	281	278	279	280	281	281	277	280	281	281	277	279
○ Efavirenz 600 – 1 x noite	282	282	282	281	282	282	281	281	282	282	282	279

No estudo STARTMRK da terapia de combinação antirretroviral em pacientes nunca expostos a tratamento, ISENTRESS<sup>®</sup> com entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila demonstrou eficácia virológica e imunológica consistente em relação ao efavirenz com entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila por meio de dados demográficos e fatores prognósticos basais, incluindo: nível basal de RNA de HIV plasmático > 100.000 cópias/mL, células CD4 basais ≤ 50 células/mm<sup>3</sup>, grupos demográficos (incluindo idade, sexo, região e raça), com *status* de coinfeção por hepatites (hepatite B e/ou C) e subtipos virais (comparando clade não B com um grupo clade B).

Observou-se eficácia consistente de ISENTRESS<sup>®</sup> em todos os subtipos de HIV, com 89,6% (155/173) e 87,0% (40/46) dos pacientes com subtipos B e não B, respectivamente, atingindo RNA de HIV < 50 cópias/mL na 240ª semana (abordagem FO).

Durante 240 semanas de terapia, ISENTRESS<sup>®</sup> demonstrou efeitos mínimos sobre os níveis lipídicos séricos com pequenos aumentos de colesterol total, HDL, LDL, triglicérides e colesterol não HDL. O grupo tratado com efavirenz apresentou alteração média significativamente maior em relação ao período basal dos níveis de colesterol total, HDL, LDL, triglicérides e colesterol não HDL.

**Pacientes Pediátricos**

**2 a 18 anos de idade**

O estudo IMPAACT P1066 é um estudo aberto e multicêntrico Fase I/II para avaliar o perfil farmacocinético, a segurança, a tolerabilidade e a eficácia de raltegravir em crianças infectadas pelo HIV. Esse estudo admitiu 126

crianças e adolescentes de 2 a 18 anos de idade já tratados. Os pacientes foram estratificados por idade, admitindo adolescentes primeiramente e, então, crianças mais jovens, sucessivamente. Os pacientes receberam a formulação de comprimidos de 400 mg (6 a 18 anos de idade) ou a formulação de comprimidos mastigáveis (2 a 11 anos de idade). O raltegravir foi administrado a um regime de base otimizado.

O estágio de definição da dose inicial incluiu avaliação farmacocinética intensiva. A seleção da dose foi baseada na obtenção de exposição plasmática similar de raltegravir e concentração de vale, conforme observado em adultos, e segurança aceitável de curto prazo. Após a seleção da dose, outros pacientes foram admitidos para avaliação da segurança, tolerabilidade e eficácia prolongada. Dos 126 pacientes, 96 receberam a dose recomendada de ISENTRESS® (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Esses 96 pacientes tinham idade mediana de 13 (faixa de 2 a 18) anos, 51% eram do sexo feminino, 34% caucasianos e 59% negros. No período basal, o nível médio plasmático de RNA de HIV-1 era de 4,3 log<sub>10</sub> cópias/mL, a contagem mediana de células CD4, de 481 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 0-2.361) e a % mediana de CD4 era de 23,3% (intervalo: 0-44). No geral, 8% apresentaram níveis plasmáticos basais de RNA de HIV-1 > 100.000 cópias/mL e 59% apresentaram classificação clínica de CDC HIV categoria B ou C. A maioria dos pacientes havia utilizado anteriormente pelo menos um ITRNN (78%) ou um IP (83%).

Noventa e três (97%) pacientes com 2 a 18 anos de idade completaram 24 semanas de tratamento (3 descontinuaram por falta de adesão). Na 24ª semana, 72% atingiram redução ≥ 1 log<sub>10</sub> RNA de HIV em relação ao período basal ou < 400 cópias/mL; 54% atingiram RNA de HIV < 50 cópias/mL. O aumento médio da contagem de CD4 (porcentagem) do período basal até a 24ª semana foi de 119 células/mm<sup>3</sup> (3,8%).

Setenta e dois (95%) pacientes com 6 a 18 anos de idade completaram 48 semanas de tratamento (4 descontinuaram por falta de adesão). Na 48ª semana, 77% atingiram redução ≥ 1 log<sub>10</sub> RNA de HIV em relação ao período basal ou < 400 cópias/mL; 56% atingiram RNA de HIV < 50 cópias/mL. O aumento médio da contagem de CD4 (porcentagem) do período basal até a 48ª semana foi de 155 células/mm<sup>3</sup> (4,7%).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ISENTRESS® é um inibidor da integrase, enzima responsável pela transferência do filamento de DNA viral do HIV, ativo contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1).

**Mecanismo de Ação:** o raltegravir inibe a atividade catalítica da integrase do HIV, uma enzima decodificada pelo HIV e necessária para a replicação viral. A inibição da integrase evita a inserção ou integração covalente do genoma do HIV no genoma da célula hospedeira durante a fase inicial da infecção. Os genomas do HIV que não conseguem se integrar, não conseguem dirigir a produção de novas partículas infecciosas virais e, dessa forma, a inibição da integração impede a propagação da infecção viral. O raltegravir não inibiu de forma significativa as fosforiltransferases humanas, incluindo as polimerases α, β, e γ do DNA.

**Absorção – Adultos:** o raltegravir é rapidamente absorvido em jejum com T<sub>máx.</sub> de aproximadamente 3 horas após a dose. A AUC e a C<sub>máx.</sub> do raltegravir aumentam de forma proporcional com a dose no intervalo de dose de 100 mg a 1.600 mg. A C<sub>12h</sub> do raltegravir aumenta proporcionalmente com a dose no intervalo de dose de 100 a 800 mg e aumenta um pouco menos que proporcionalmente com a dose no intervalo de dose de 100 mg a 1.600 mg. Com a administração 2x/dia, o estado de equilíbrio farmacocinético é atingido rapidamente, aproximadamente nos primeiros 2 dias de administração. Existe pouco ou nenhum acúmulo de AUC e de C<sub>máx.</sub> e evidências de discreto acúmulo de C<sub>12h</sub>. A biodisponibilidade absoluta do raltegravir ainda não foi estabelecida. Em pacientes que recebem monoterapia com 400 mg 2x/dia, a exposição ao raltegravir foi caracterizada por uma AUC<sub>0-12h</sub> média geométrica de 14,3 μM•h e C<sub>12h</sub> de 142 nM.

**Efeito da Presença de Alimentos sobre a Absorção Oral:** ISENTRESS® pode ser administrado com ou sem alimentos. O raltegravir foi administrado independentemente da presença de alimentos nos principais estudos de segurança e eficácia em pacientes infectados pelo HIV. O efeito do consumo de refeições com baixo, moderado e alto teor de gorduras sobre a farmacocinética de estado de equilíbrio do raltegravir foi determinado em voluntários saudáveis. A administração de doses múltiplas de raltegravir após uma refeição de teor moderado de gorduras não afetou a AUC do raltegravir em um grau clinicamente significativo, com um aumento de 13% em relação ao estado de jejum. A C<sub>12h</sub> do raltegravir foi 66% maior e a C<sub>máx.</sub> foi 5% maior após uma refeição com teor moderado de gorduras em comparação com o estado de jejum. A administração de raltegravir após uma refeição com alto teor de gorduras aumentou a AUC e a C<sub>máx.</sub> em aproximadamente 2 vezes e aumentou a C<sub>12h</sub> em 4,1 vezes. A administração do raltegravir após uma refeição com baixo teor de gorduras diminuiu a AUC e a

$C_{\text{máx}}$  em 46% e a 52%, respectivamente; e  $C_{12\text{h}}$  ficou basicamente inalterada. A presença de alimentos parece aumentar a variabilidade farmacocinética em relação ao estado de jejum.

**Distribuição – Adultos:** o raltegravir apresenta taxa de ligação a proteínas plasmáticas de aproximadamente 83% no intervalo de concentração de 2 a 10  $\mu\text{M}$ . O raltegravir atravessa prontamente a placenta de ratas, porém, não penetrou o cérebro em grau perceptível. Em dois estudos com indivíduos infectados com HIV-1 que receberam raltegravir 400 mg 2x/dia, o raltegravir foi rapidamente detectado no fluido cerebrospinal. No primeiro estudo (n = 18), a mediana da concentração do fluido cerebrospinal foi de 5,8% (faixa de 1 a 53,5%) da concentração correspondente no plasma. No segundo estudo (n = 16), a mediana da concentração do fluido cerebrospinal foi de 3% (faixa de 1 a 61%) da concentração correspondente no plasma. As proporções dessas medianas são aproximadamente 3 a 6 vezes inferiores às da fração livre de raltegravir no plasma.

**Metabolismo e Eliminação – Adultos:** a meia-vida terminal aparente do raltegravir é de aproximadamente 9 horas, com uma meia-vida de fase  $\alpha$  mais curta (~1 hora) respondendo pela maior parte da AUC. Após a administração de uma dose oral de raltegravir radiomarcado, aproximadamente 51% e 32% da dose foram excretados nas fezes e urina, respectivamente. Nas fezes, apenas o raltegravir estava presente, e a maioria provavelmente era derivada da hidrólise do glicuronídeo de raltegravir na bile, conforme observado nas espécies pré-clínicas. Dois componentes, raltegravir e glicuronídeo de raltegravir, foram detectados na urina e responderam por cerca de 9% e 23% da dose, respectivamente. A principal entidade circulante era o raltegravir, representando aproximadamente 70% da radioatividade total; a radioatividade restante no plasma foi atribuída ao glicuronídeo de raltegravir. Estudos que utilizaram inibidores químicos seletivos da isoforma e as UDP-glicuronosiltransferases (UGT) expressas pelo cDNA mostram que a UGT1A1 é a principal enzima responsável pela formação do glicuronídeo de raltegravir. Assim, os dados indicam que o principal mecanismo de depuração do raltegravir em humanos é a glicuronidação mediada por UGT1A1.

#### Características em Pacientes/

**Sexo:** um estudo sobre a farmacocinética do raltegravir foi realizado em homens e mulheres jovens, adultos e saudáveis. Além disso, em uma análise composta dos dados farmacocinéticos de 103 indivíduos saudáveis e 28 pacientes com HIV que receberam monoterapia com raltegravir administrada em jejum foi avaliada se haveria alguma diferença de resposta recorrente do sexo. Essa hipótese também foi avaliada em uma análise da farmacocinética populacional (PK) dos dados de concentração de 80 indivíduos saudáveis e pacientes com HIV que recebem apenas raltegravir ou raltegravir em combinação com outros fármacos, na presença ou não de alimentos. Não houve nenhuma diferença farmacocinética clinicamente importante decorrente do sexo. Não é necessário ajuste de dose.

**Idade:** o efeito da idade (18 anos ou mais) sobre a farmacocinética do raltegravir foi avaliado na análise composta e na análise de farmacocinética populacional. Não houve efeito clinicamente significativo decorrente da idade sobre a farmacocinética do raltegravir. Não é necessário ajuste de dose.

**Pacientes Pediátricos:** com base em um estudo de comparação de formulação em voluntários adultos saudáveis, o comprimido mastigável possui maior biodisponibilidade oral em comparação com o comprimido de 400 mg. Nesse estudo, a administração do comprimido mastigável com uma refeição com alto teor de gorduras levou à redução média de 6% da AUC, à redução de 62% da  $C_{\text{máx}}$ , e ao aumento de 188% da  $C_{12\text{h}}$  em comparação com a administração em jejum. A administração do comprimido mastigável com uma refeição de alto teor de gorduras não afeta a farmacocinética do raltegravir em um grau clinicamente significativo e o comprimido mastigável pode ser administrado independentemente da presença de alimentos.

As doses recomendadas a crianças e adolescentes infectados com HIV de 2 a 18 anos de idade (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**) resultou em perfil farmacocinético de raltegravir similar ao observado em adultos recebendo 400 mg 2x/dia. A Tabela 7 mostra os parâmetros farmacocinéticos do comprimido de 400 mg e do comprimido mastigável por peso corporal.

**Tabela 7: Parâmetros Farmacocinéticos de Raltegravir do IMPAACT P1066 Após Administração das Doses em POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**

Peso Corporal	Formulação	Dose	N*	Média Geométrica (%CV*) AUC <sub>0-12h</sub> ( $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ )	Média Geométrica (%CV*) C <sub>12h</sub> (nM)
$\geq 25$ kg	Comprimido revestido	400 mg 2x/dia	18	14,1 (121%)	233 (157%)

≥25 kg	Comprimido mastigável	Administração baseada no peso, veja Tabela 9	9	22,1 (36%)	113 (80%)
11 a menos de 25 kg	Comprimido mastigável	Administração baseada no peso, veja Tabela 9	13	18,6 (68%)	82 (123%)
* Número de pacientes com resultados farmacocinéticos (PK) intensivos na dose final recomendada.					
† Coeficiente de variação geométrica.					

A farmacocinética dos comprimidos mastigáveis de raltegravir em crianças com menos de 2 anos de idade não foi estabelecida.

**Raça:** o efeito da raça sobre a farmacocinética do raltegravir foi avaliado na análise composta. Não houve efeito clinicamente significativo da raça sobre a farmacocinética do raltegravir. Não é necessário ajuste de dose.

**Índice de Massa Corporal (IMC):** a análise composta avaliou o efeito do IMC na farmacocinética do raltegravir. Não houve efeito clinicamente significativo do IMC na farmacocinética do raltegravir em adultos. Além disso, nenhum efeito clinicamente significativo do peso corporal na farmacocinética do raltegravir foi identificado na análise da farmacocinética populacional. Não é necessário ajuste de dose.

**Insuficiência Hepática:** o raltegravir é eliminado principalmente por glicuronidação no fígado. Um estudo da farmacocinética do raltegravir foi realizado em pacientes adultos com insuficiência hepática moderada. Além disso, a insuficiência hepática foi avaliada na análise farmacocinética composta. Não houve diferença farmacocinética clinicamente importante entre os pacientes com insuficiência hepática moderada e os indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. O efeito da insuficiência hepática grave sobre a farmacocinética do raltegravir não foi estudado.

**Insuficiência Renal:** a depuração renal do fármaco inalterado é uma via de eliminação de menor importância. Um estudo da farmacocinética do raltegravir foi realizado em pacientes adultos com insuficiência renal grave. Além disso, a insuficiência renal foi avaliada na análise farmacocinética composta. Não houve diferenças farmacocinéticas clinicamente compostas entre os pacientes com insuficiência renal grave e os indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste de dose. Como o grau em que ISENTRESS® pode ser dialisável é desconhecido, deve-se evitar a administração do medicamento antes de uma sessão de diálise.

**Polimorfismo da UGT1A1:** não há evidências de que os polimorfismos comuns da UGT1A1 alterem a farmacocinética do raltegravir em uma extensão clinicamente significativa. Em uma comparação de 30 indivíduos adultos com genótipo \*28/\*28 (associado à atividade reduzida da UGT1A1) com 27 indivíduos adultos com genótipo tipo selvagem, a razão média geométrica (IC 90%) da AUC foi de 1,41 (0,96; 2,09).

### Farmacodinâmica

**Microbiologia:** o raltegravir em concentrações de  $31 \pm 20$  nM resultou em inibição de 95% (CI<sub>95</sub>) da disseminação viral (em relação a uma cultura não tratada infectada por vírus) em culturas de células linfóides T humanas infectadas com a linhagem de célula adaptada HIV-1, variante H9IIIB. Além disso, o raltegravir em concentrações de 6 a 50 nM resultou em inibição de 95% da disseminação viral em culturas de células mononucleares de sangue periférico humano ativadas por mitógeno infectadas por isolados clínicos primários diversos de HIV-1, incluindo isolados de 5 subtipos não B, e isolados resistentes a inibidores da transcriptase reversa e a inibidores da protease. Em um ensaio de infecção de ciclo único, o raltegravir inibiu a infecção de 23 isolados de HIV representando 5 subtipos não B e 5 formas recombinantes circulantes com valores CI<sub>50</sub>, variando de 5 a 12 nM. O raltegravir também inibiu a replicação de um isolado de HIV-2 quando avaliado em células CEMx174 (CI<sub>95</sub> = 6 nM). Foi observada atividade antirretroviral aditiva à sinérgica quando células linfóides T humanas infectadas com H9IIIB variante do HIV-1 foram incubadas com o raltegravir em combinação com inibidores nucleosídeos análogos da transcriptase reversa (zidovudina, zalcitabina, estavudina, abacavir, fumarato de tenofovir desopoxila, didanosina ou lamivudina); inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (efavirenz, nevirapina ou delavirdina); inibidores da protease (indinavir, saquinavir, ritonavir, amprenavir, lopinavir, nelfinavir ou atazanavir); ou com o inibidor de entrada do HIV em células (enfuvirtida).

**Resistência ao Medicamento:** as mutações observadas na HIV-1 integrase que contribuíram para a resistência ao raltegravir (desenvolvida tanto in vitro como em pacientes tratados com o raltegravir) geralmente incluíram substituição tanto em Y143 (alterado para C, H, ou R) ou Q148 (alterado para H, K, ou R) como em N155 (alterado para H) acrescida de uma ou mais mutações adicionais (p.ex., L74I/M, E92Q, E138A/K, G140A/S ou V151I). A substituição aminoácida no Y143C/H/R é outra via de resistência ao raltegravir.

Os vírus recombinantes com uma única mutação primária (Q148H, K ou R, ou N155H) apresentaram capacidade de replicação e sensibilidade reduzidas ao raltegravir *in vitro*. As mutações secundárias diminuem ainda mais a sensibilidade ao raltegravir e algumas vezes agiram como mutações compensatórias para capacidade de replicação viral.

As mutações que conferem resistência ao raltegravir geralmente também conferem resistência ao elvitegravir, inibidor da transferência de cadeia da integrase. As mutações no aminoácido 143 conferem uma maior resistência ao raltegravir que ao elvitegravir, e a mutação E92Q confere uma maior resistência ao elvitegravir do que ao raltegravir. Vírus com mutação no aminoácido 148, juntamente com uma ou mais outras mutações de resistência ao raltegravir, também podem ter resistência clinicamente significativa ao dolutegravir.

**Eletrofisiologia Cardíaca:** em um estudo randômico, controlado com placebo e cruzado, 31 indivíduos saudáveis receberam uma dose única oral supraterapêutica de 1.600 mg de raltegravir e placebo. Não houve efeito sobre o intervalo QTc. Os picos das concentrações plasmáticas de raltegravir foram aproximadamente 4 vezes mais altos dos que os picos das concentrações após uma dose de 400 mg.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

ISENTRESS® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente deste medicamento.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Gravidez:** Categoria de risco – C

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

Os estudos de toxicidade ao desenvolvimento foram realizados em coelhos (em doses de até 1.000 mg/kg/dia) e ratos (em doses de até 600 mg/kg/dia). As doses mais altas nestes estudos produziram exposições sistêmicas nessas espécies aproximadamente 3 a 4 vezes acima da exposição à dose recomendada para humanos. Não foram observadas alterações externas, viscerais ou esqueléticas relacionadas ao tratamento em coelhos. Foram observados aumentos relacionados ao tratamento em relação aos controles na incidência de costelas supranumerárias em ratos na dose de 600 mg/kg/dia (exposições 4,4 vezes acima da exposição à dose humana recomendada). Tanto em coelhos como em ratos, não foram observados efeitos relacionados ao tratamento na sobrevivência embrionária ou no peso dos fetos.

Em ratos, a dose administrada a fêmeas prenhes foi de 600 mg/kg/dia, e as concentrações plasmáticas médias do fármaco no plasma de fetos foram aproximadamente 1,5 a 2,5 vezes maiores que no plasma materno 1 hora e 24 horas pós-dose, respectivamente. Em coelhos, uma dose de 1.000 mg/kg/dia foi administrada a fêmeas prenhes, e as concentrações médias do fármaco no plasma fetal foram aproximadamente 2% da concentração materna média tanto 1 como 24 horas após a dose. Estudos toxicocinéticos demonstraram transferência placentária do fármaco em ambas as espécies.

Registro de uso de Antirretrovirais na Gravidez

Com a finalidade de monitorar os resultados materno-fetais de pacientes grávidas expostas ao ISENTRESS®, foi criado um Registro Internacional de uso de Antirretrovirais na Gravidez e pode ser acessado por meio eletrônico em [www.apregistry.com](http://www.apregistry.com).

Dados do Registro de uso de Antirretrovirais na Gravidez (RAG): baseados em relatórios retrospectivos do RAG de um total de 644 relatos prospectivos de gravidez, dos quais 312 foram exposições no primeiro trimestre, não houve diferença entre o risco geral de nascimentos com defeitos para raltegravir comparado com a taxa de fundo de 2,7% nos Estados Unidos da população de referência do Programa de Defeitos Congênitos de Atlanta (Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program – MACDP).

**Lactação:** não se sabe se o raltegravir é secretado no leite humano; no entanto, o raltegravir é secretado no leite de ratas lactantes. Em ratas que receberam doses de 600 mg/kg/dia, as concentrações médias do fármaco no leite foram aproximadamente 3 vezes maiores do que no plasma materno. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com ISENTRESS®. Além disso, recomenda-se que mães infectadas pelo HIV não amamentem seus bebês para evitar o risco de transmissão pós-natal do HIV.

**Reações Cutâneas e de Hipersensibilidade Graves:** foram relatadas reações cutâneas graves, potencialmente fatais e fatais em pacientes usando ISENTRESS® concomitantemente com outros medicamentos associados a essas reações. Essas reações incluem casos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Reações de hipersensibilidade também foram relatadas e foram caracterizadas por erupção cutânea, achados constitucionais e, algumas vezes, disfunção orgânica, incluindo insuficiência hepática. Interromper o tratamento

com ISENTRESS® e outros agentes suspeitos imediatamente se sinais ou sintomas de reações cutâneas ou de hipersensibilidade graves se desenvolverem (incluindo, porém não se limitando a, erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares ou articulares, bolhas, lesões orais, conjuntivite, edema facial, hepatite, eosinofilia, angioedema). O *status* clínico, incluindo as aminotransferases hepáticas, deve ser monitorado e deve-se iniciar o tratamento apropriado. Postergar a interrupção do tratamento com ISENTRESS® ou outros agentes suspeitos após o início da erupção cutânea grave pode resultar em uma reação potencialmente fatal.

**Interações Medicamentosas:** deve-se ter cuidado ao se coadministrar ISENTRESS® com fortes indutores da uridina difosfato glicuronosiltransferase (UGT) 1A1 (p.ex., rifampicina) em razão da redução de concentração plasmática do raltegravir (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

**Síndrome de Reconstituição Imunológica:** durante a fase inicial do tratamento, os pacientes que respondem ao tratamento antirretroviral podem desenvolver resposta inflamatória a infecções oportunistas indolentes ou residuais (como *Mycobacterium avium* complexo, citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e tuberculose ou reativação do vírus da varicela-zóster), que podem precisar de avaliação e tratamento adicionais.

Distúrbios autoimunes (como doença de Graves) também têm sido reportados no contexto da reconstituição imunológica; porém, o tempo relatado para o início da reação é variável e tais eventos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

**Uso Pediátrico:** a segurança, a tolerabilidade, o perfil farmacocinético e a eficácia de ISENTRESS® foram avaliados em criança e adolescentes infectados pelo HIV-1 com 2 a 18 anos de idade em um estudo clínico aberto e multicêntrico, o IMPAACT P1066 utilizando os comprimidos de 400 mg e os comprimidos mastigáveis (veja **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Características em Pacientes e 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). O perfil de segurança foi comparável ao observado em adultos (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** para recomendações posológicas para crianças com 2 anos de idade ou mais.

**Uso em Idosos:** estudos clínicos com ISENTRESS® não incluíram número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente de pacientes mais jovens. Outras experiências clínicas relatadas não identificaram diferença de resposta entre pacientes idosos e jovens. Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser feita com cautela, refletindo a frequência mais alta de insuficiência hepática, renal ou cardíaca e de doenças concomitantes ou outros tratamentos medicamentosos.

**Atenção: o uso incorreto causa resistência do vírus da AIDS e falha no tratamento.**

**Outras advertências:**

**Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina.**

ISENTRESS® comprimidos mastigáveis contém fenilalanina, um componente do aspartame. Cada comprimido de 100 mg de ISENTRESS® contém cerca de 0,10 mg de fenilalanina. A fenilalanina pode ser perigosa para pacientes portadores de fenilcetonúria.

**Depressão:** Foi relatada depressão, incluindo ideação e comportamentos suicidas, particularmente em pacientes com histórico pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica. Deve-se ter cautela em pacientes com histórico pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica.

**Comprometimento hepático:** A segurança e eficácia do raltegravir não foram estabelecidas em pacientes com doenças hepáticas graves subjacentes. Portanto, raltegravir deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência hepática grave (veja **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Os pacientes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crônica, apresentam uma frequência aumentada de anomalias da função hepática durante a terapia antirretroviral combinada e devem ser monitorados de acordo com a prática padrão. Se houver evidência de agravamento da doença hepática nestes pacientes, se deve considerar a interrupção ou descontinuação do tratamento.

Os pacientes com hepatite B ou C crônica e tratados com terapia antirretroviral combinada apresentam um risco aumentado de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais.

**Osteonecrose:** Embora a etiologia seja considerada multifatorial (incluindo uso de corticosteroides, consumo de álcool, imunossupressão grave, índice de massa corporal aumentado), foram relatados casos de osteonecrose, particularmente em pacientes com HIV com doença avançada e/ou com longa duração exposição à terapia

antirretroviral combinada. Os pacientes devem ser aconselhados a procurar orientação médica se sentirem dores nas articulações, rigidez articular ou dificuldade de movimento.

**Miopatia e rabdomiólise:** Foram relatadas miopatia e rabdomiólise. Utilizar com cautela em pacientes que tiveram miopatia ou rabdomiólise no passado ou que apresentam quaisquer predisposição, incluindo outros medicamentos associados a essas condições (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas:** Foi relatado tontura em alguns pacientes durante o tratamento com regimes contendo raltegravir. A tontura pode influenciar a capacidade de alguns pacientes de dirigir e usar máquinas (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O raltegravir não é um substrato das enzimas do citocromo P450 (CYP) e não inibe ( $CI_{50} > 100 \mu\text{M}$ ) a CYP1A2, a CYP2B6, a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2C19, a CYP2D6 ou a CYP3A *in vitro*. Além disso, o raltegravir não induziu a CYP3A4 *in vitro*. Um estudo de interação medicamentosa com midazolam confirmou a baixa propensão do raltegravir para alterar a farmacocinética dos agentes metabolizados pela CYP3A4 *in vivo* pela demonstração da ausência de efeito significativo do raltegravir sobre a farmacocinética do midazolam, um substrato sensível à CYP3A4.

Da mesma maneira, o raltegravir não é um inibidor ( $CI_{50} > 50 \mu\text{M}$ ) das UDP-glicuronosiltransferases (UGTs) avaliadas (UGT1A1, UGT2B7) e não inibe o transporte mediado pela glicoproteína-P. Com base nesses dados, não se espera que ISENTRESS® afete a farmacocinética dos medicamentos substratos dessas enzimas ou da glicoproteína-P (p.ex., inibidores da protease, ITRNNs, metadona, analgésicos opioides, vastatinas, antifúngicos azóis, inibidores da bomba de prótons, e agente[s] para o tratamento da disfunção erétil).

Com base nos estudos *in vivo* e *in vitro*, o raltegravir é eliminado principalmente pelo metabolismo via glicuronidação mediada pela UGT1A1.

A coadministração de ISENTRESS® com medicamentos que são potentes indutores da UGT1A1, como a rifampicina (indutor de várias enzimas metabolizantes de fármacos), reduz as concentrações plasmáticas de ISENTRESS®. Deve-se ter cuidado ao se coadministrar ISENTRESS® com rifampicina ou outros fortes indutores da UGT1A1 (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). O impacto de outros potentes indutores de enzimas metabolizadoras de fármacos, como fenitoína e fenobarbital, sobre a UGT1A1 é desconhecido. Outros indutores menos potentes (p.ex., efavirenz, nevirapina, rifabutina, glicocorticoides, erva-de-são-joão, pioglitazona) podem ser utilizados com a dose recomendada de ISENTRESS®.

A coadministração de ISENTRESS® com medicamentos conhecidos por serem potentes indutores da UGT1A1 (p.ex., atazanavir) aumenta os níveis plasmáticos de ISENTRESS®. No entanto, o aumento é discreto e o tratamento combinado com esses inibidores foi bem-tolerado nos estudos clínicos, de forma que nenhum ajuste de dose é necessário.

A coadministração de ISENTRESS® com antiácidos contendo cátions metálicos bivalentes podem reduzir a absorção de raltegravir por quelação, resultando em queda dos níveis de raltegravir no plasma. A administração de um antiácido contendo alumínio e magnésio 6 horas antes da administração de ISENTRESS® reduziu significativamente os níveis de raltegravir no plasma. Portanto, não é recomendada a coadministração de ISENTRESS® com antiácidos contendo alumínio e/ou magnésio. A coadministração de ISENTRESS® com um antiácido de carbonato de cálcio reduziu os níveis de raltegravir no plasma; porém, essa interação não é considerada clinicamente significativa. Assim sendo, quando ISENTRESS® é coadministrado com antiácidos contendo carbonato de cálcio, não há recomendação de ajuste da dose.

A coadministração de ISENTRESS® com medicamentos conhecidos por aumentarem o pH gástrico (p.ex., omeprazol) pode aumentar os níveis plasmáticos de ISENTRESS® com base no aumento da solubilidade de ISENTRESS® em pH mais alto. Em indivíduos que receberam ISENTRESS® em combinação com inibidores da bomba de prótons ou bloqueadores de H<sub>2</sub> nos Protocolos 018 e 019, foram observados perfis de segurança comparáveis neste subgrupo em relação a indivíduos não recebendo inibidores da bomba de prótons ou bloqueadores da H<sub>2</sub>. Com base nesses dados, os inibidores da bomba de prótons ou bloqueadores da H<sub>2</sub> podem ser coadministrados com ISENTRESS® sem ajuste de dose.

**Efeito do Raltegravir sobre a Farmacocinética de Outros Agentes:** nos estudos de interação medicamentosa, o raltegravir não apresentou efeitos clinicamente significativos sobre a farmacocinética de contraceptivos hormonais, metadona, fumarato de tenofovir desoproxila, midazolam, lamivudina, etravirina, darunavir/ritonavir e boceprevir. Em um estudo de interação medicamentosa de doses múltiplas, os valores de AUC de etinilestradiol e de norelgestromina foram de 98% e 114%, respectivamente, quando coadministrados com raltegravir em comparação com quando administrados sem raltegravir. Em um estudo de interação medicamentosa de doses múltiplas, a AUC e as concentrações de vale do fumarato de tenofovir desoproxila coadministrado com o raltegravir foram de 90% e 87% dos valores obtidos com a monoterapia com o fumarato

de tenofovir desoproxila. Em outro estudo de interação medicamentosa, a AUC do midazolam coadministrado foi 92% do valor obtido com o midazolam isoladamente. Em um estudo fase II, a farmacocinética da lamivudina foi semelhante em pacientes que receberam combinações com raltegravir *versus* com efavirenz.

**Efeito de Outros Agentes sobre a Farmacocinética do Raltegravir:** nos estudos de interação medicamentosa, atazanavir, efavirenz, ritonavir, fumarato de tenofovir desoproxila e tipranavir/ritonavir não apresentaram efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética do raltegravir. A rifampicina, forte indutora das enzimas metabolizadoras de medicamentos, causou redução dos níveis de vale do raltegravir. Antiácido com alumínio e magnésio reduziu significativamente os níveis de raltegravir no plasma. Não é recomendada a coadministração de ISENTRESS® com antiácidos contendo alumínio e/ou magnésio. Todos os estudos de interação foram realizados em adultos. As interações medicamentosas encontram-se descritas adicionalmente na Tabela 8.

**Tabela 8: Efeito de Outros Agentes sobre a Farmacocinética do Raltegravir**

Fármaco Coadministrado	Dose/Esquema do Fármaco Coadministrado	Dose/Esquema do Raltegravir	Razão (IC 90%) dos Parâmetros Farmacocinéticos do Raltegravir Com/Sem Fármaco Coadministrado; Sem Efeito = 1,00			
			n	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
antiácido com hidróxido de alumínio e magnésio	20 mL dose única com raltegravir	400 mg 2x/dia	25	0,56 (0,42, 0,73)	0,51 (0,40, 0,65)	0,37 (0,29, 0,48)
	20 mL dose 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 dose única 2 horas depois de raltegravir		23	0,78 (0,53, 1,13)	0,70 (0,50, 0,96)	0,43 (0,34, 0,55)
	20 mL dose 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 dose única 6 horas depois de raltegravir		16	0,90 (0,58, 1,41)	0,89 (0,64, 1,22)	0,51 (0,40, 0,64)
atazanavir	400 mg/dia	100 mg dose única	10	1,53 (1,11, 2,12)	1,72 (1,47, 2,02)	1,95 (1,30, 2,92)
atazanavir/ritonavir	300 mg/100 mg/dia	400 mg 2x/dia	10	1,24 (0,87, 1,77)	1,41 (1,12, 1,78)	1,77 (1,39, 2,25)
boceprevir	800 mg 3x/dia	400 mg dose única	22	1,11 (0,91, 1,36)	1,04 (0,88, 1,22)	0,75 (0,45, 1,23)
antiácido de carbonato de cálcio	3.000 mg dose única	400 mg 2x/dia	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 2x/dia	400 mg 2x/dia	6	0,67 (0,33, 1,37)	0,71 (0,38, 1,33)	1,38 (0,16, 12,12)
efavirenz	600 mg/dia	400 mg dose única	9	0,64 (0,41, 0,98)	0,64 (0,52, 0,80)	0,79 (0,49, 1,28)
etravirina	200 mg 2x/dia	400 mg 2x/dia	19	0,89 (0,68, 1,15)	0,90 (0,68, 1,18)	0,66 (0,34, 1,26)
omeprazol	20 mg/dia	400 mg dose 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/dia	400 mg dose única	9	0,62 (0,37, 1,04)	0,60 (0,39, 0,91)	0,39 (0,30, 0,51)
rifampicina	600 mg/dia	800 mg 2x/dia	14	1,62* (1,12, 2,33)	1,27* (0,94, 1,71)	0,47* (0,36, 0,61)
ritonavir	100 mg 2x/dia	400 mg dose única	10	0,76 (0,55, 1,04)	0,84 (0,70, 1,01)	0,99 (0,70, 1,40)
fumarato de tenofovir desoproxila	300 mg/dia	400 mg 2x/dia	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 2x/dia	400 mg 2x/dia	15 (14 para C <sub>min</sub> )	0,82 (0,46, 1,46)	0,76 (0,49, 1,19)	0,45 (0,31, 0,66)

\*Comparado com 400 mg 2x/dia administrados isoladamente.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

### Comprimidos de 400 mg e Comprimidos Mastigáveis

Conservar o frasco fechado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

### Comprimidos Mastigáveis

Conserve na embalagem original com o frasco fechado. Mantenha o dessecante no frasco para proteger da umidade.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Guarde-o em sua embalagem original.**

#### Aparência:

**ISENTRESS® 400 mg comprimidos revestidos** é um comprimido rosa, oval, biconvexo, com a gravação "227" em um lado e plano de outro.

**ISENTRESS® 100 mg comprimidos mastigáveis** é um comprimido laranja claro, oval, sulcado, com a gravação "477" e o logo da empresa.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças**

### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

ISENTRESS® está disponível como uma formulação de comprimidos de 400 mg e uma formulação de comprimidos mastigáveis nas concentrações de 100 mg (sulcado).

Como as formulações não são bioequivalentes, não substitua os comprimidos mastigáveis pelo comprimido de 400 mg.

A dose máxima do comprimido mastigável é de 300 mg 2x/dia.

ISENTRESS® pode ser administrado com ou sem alimentos.

ISENTRESS® deve ser administrado em um regime de combinação com outros agentes antirretrovirais.

Para o tratamento de pacientes com infecção por HIV-1, a posologia de ISENTRESS® é a seguinte:

**Adultos:** um comprimido de 400 mg duas vezes ao dia, por via oral.

#### Crianças e Adolescentes:

- 12 anos de idade ou mais (com pelo menos 25 kg): um comprimido de 400 mg duas vezes ao dia, por via oral.
- 6 a 11 anos de idade (2 opções posológicas):
  - um comprimido de 400 mg duas vezes ao dia, por via oral (se tiver pelo menos 25 kg de peso); **OU**
  - comprimidos mastigáveis: peso baseado na dose máxima de 300 mg, duas vezes ao dia, conforme especificado na Tabela 9.
- 2 a 5 anos de idade:
  - comprimidos mastigáveis: peso baseado na dose máxima de 300 mg, duas vezes ao dia, conforme especificado na Tabela 9.

**Tabela 9: Dose Recomendada\* para Comprimidos Mastigáveis de ISENTRESS® em Pacientes Pediátricos 2 a 11 Anos de Idade**

Peso Corporal (kg)	Dose	Número de Comprimidos Mastigáveis por dose
14 a < 20	100 mg 2x/dia	1 x 100 mg 2x/dia
20 a < 28	150 mg 2x/dia	1,5 x 100 mg <sup>†</sup> 2x/dia
28 a < 40	200 mg 2x/dia	2 x 100 mg 2x/dia
Pelo menos 40	300 mg 2x/dia	3 x 100 mg 2x/dia

\*A recomendação de administração baseada no peso para o comprimido mastigável é baseada em aproximadamente 6 mg/kg/dose 2x/dia.

<sup>†</sup> O comprimido mastigável de 100 mg pode ser dividido em metades iguais.

**Comprimido de 400 mg: este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Adultos

#### Reações Adversas Em Pacientes Já Tratados

A avaliação da segurança de ISENTRESS® baseou-se nos relatos de eventos adversos em pacientes já tratados desde os estudos clínicos randômicos P018 e P019 nos quais foi utilizada a dose recomendada de ISENTRESS®, 400 mg 2x/dia, em combinação com a Terapia Otimizada de Base (OBT) em 462 pacientes, em comparação com 237 pacientes que receberam placebo em combinação com OBT. Durante o tratamento duplo-cego, o acompanhamento total foi de 1.051 pacientes-anos do grupo recebendo ISENTRESS® 400 mg 2x/dia e 322 pacientes-anos do grupo recebendo placebo.

Entre os pacientes do grupo de tratamento com ISENTRESS® 400 mg 2x/dia + OBT (acompanhamento médio de 118,7 semanas) e do grupo para comparação, no qual foi administrado placebo + OBT (acompanhamento médio de 71,0 semanas), na análise agrupada para os estudos P018 e P019, os eventos adversos clínicos mais comumente relatados (> 10% em qualquer um dos grupos) de todas as intensidades e independentemente da causalidade foram: diarreia em 26,6% e 24,9%; náuseas em 13,6% e 16,0%; cefaleia em 12,1% e 13,5%; nasofaringite em 14,3% e 8,9%; fadiga em 12,1% e 5,9%; infecção do trato respiratório superior em 15,8% e 10,1%; bronquite em 12,1% e 6,8%; pirexia em 9,7% e 13,9%; e vômitos em 8,9% e 11,0% dos pacientes, respectivamente. Nessa análise agrupada, a taxa de descontinuação do tratamento em razão de eventos adversos (clínicos e laboratoriais) foi de 4,5% entre os pacientes que receberam ISENTRESS® + OBT e de 5,5% entre os pacientes que receberam placebo + OBT.

#### Eventos Adversos Relacionados ao Medicamento

Os eventos adversos clínicos listados abaixo foram considerados moderados a graves pelos pesquisadores. A causa de tais eventos pode ser atribuída a ISENTRESS® ou placebo apenas ou em combinação com OBT.

Os eventos adversos de intensidade moderada a grave relacionados ao medicamento que ocorreram em ≥ 2% dos pacientes adultos que já receberam tratamento em qualquer um dos grupos de tratamento são apresentados na Tabela 10.

**Tabela 10: Porcentagem de Pacientes com Eventos Adversos de Intensidade Moderada a Grave e Relacionados ao Medicamento\* que ocorreram em ≥ 2% dos Pacientes Adultos Já Tratados em Qualquer Grupo de Tratamento\*\***

Classe de Órgão Sistêmico	Estudos Randômicos P018 e P019	
	ISENTRESS® 400 mg 2x/dia + OBT N = 462	Placebo + OBT N = 237
	Acompanhamento Médio (Semanas) 118,7%	Acompanhamento Médio (Semanas) 71,0%
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>		
Diarreia	1,5	2,1
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>		
Cefaleia	2,2%	0,4%
* Inclui eventos adversos possível, provável ou muito provavelmente relacionados ao medicamento. **N = número total de pacientes por grupo de tratamento.		

Os eventos adversos clínicos moderados a graves relacionados ao medicamento, que ocorreram em menos de 2% dos pacientes já tratados (n = 462) e que haviam recebido ISENTRESS® + OBT são listados abaixo, por classe de órgão sistêmico.

[Comuns (≥ 1/100, < 1/10), Incomuns (≥ 1/1.000, < 1/100)]

**Distúrbios Cardíacos:** Incomum: extrassístoles ventriculares.

**Distúrbios de Ouvido e Labirinto:** Incomum: vertigem.

**Distúrbios Oculares:** Incomuns: comprometimento visual.

**Distúrbios Gastrointestinais:** Comum: diarreia, náuseas. Incomuns: dor abdominal, distensão abdominal, dor abdominal alta, vômitos, constipação, desconforto abdominal, dispepsia, flatulência, gastrite, doença de refluxo gastroesofágico, boca seca, eructação.

**Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração:** Comuns: astenia, fadiga. Incomuns: pirexia, calafrios, edema de face, edema periférico.

**Distúrbios Hepatobiliares:** Incomum: hepatite.

**Distúrbios do Sistema Imunológico:** Incomum: hipersensibilidade ao medicamento.

**Infecções e Infestações:** Incomuns: herpes simples, herpes genital, gastroenterite.

**Investigação:** Incomuns: aumento de peso, redução de peso.

**Distúrbios Metabólicos e Nutricionais:** Incomuns: diabetes *mellitus*, dislipidemia, aumento do apetite, redução do apetite.

**Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo:** Incomuns: artralgia, mialgia, lombalgia, dor musculoesquelética, osteoporose, poliartrite.

**Distúrbios do Sistema Nervoso:** Incomuns: tontura, neuropatia periférica, parestesia, sonolência, cefaleia tensional, tremor.

**Distúrbios Psiquiátricos:** Incomuns: depressão, insônia, ansiedade.

**Distúrbios Renais e Urinários:** Incomuns: nefrite, nefrolitíase, noctúria, insuficiência renal, nefrite tubulointersticial.

**Distúrbios do Sistema Reprodutivo e da Mama:** Incomuns: ginecomastia.

**Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino:** Incomuns: epistaxe

**Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo:** Incomuns: lipodistrofia adquirida, erupção cutânea, hiperhidrose, dermatite acneiforme, eritema, lipo-hipertrofia, sudorese noturna, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea prurítica, xerodermia, prurigo, lipoatrofia, prurido.

#### Eventos Graves

**Relacionados ao Medicamento:** nos estudos clínicos foram relatados os seguintes eventos adversos clínicos graves relacionados ao medicamento: gastrite, hepatite, insuficiência renal, herpes genital, superdosagem acidental.

#### EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES NUNCA TRATADOS ANTERIORMENTE

A avaliação a seguir da segurança de ISENTRESS® em pacientes nunca expostos a tratamento é baseada no estudo randômico, duplo-cego, controlado com agente ativo de pacientes nunca tratados anteriormente, Protocolo 021 (STARTMRK) com ISENTRESS® 400 mg 2x/dia em combinação com uma dose fixa de entricitabina 200 mg (+) fumarato de tenofovir desoproxila 245 mg, (N = 281) *versus* efavirenz (EFV) 600 mg à noite antes de dormir em combinação com entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila (N = 282). Durante o tratamento duplo-cego, o acompanhamento total para pacientes com ISENTRESS® 400 mg 2x/dia + entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila foi de 1.104 pacientes-anos e 1.036 pacientes-anos para pacientes com efavirenz 600 mg à noite antes de dormir + entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila.

Os números (%) de pacientes com eventos adversos clínicos e com eventos adversos relacionados ao medicamento no grupo recebendo ISENTRESS® foram menos frequentes que no grupo recebendo efavirenz com base nos valores de *P* nominais (0,325 e < 0,001, respectivamente). Neste estudo, as taxas de descontinuação da terapia devido a eventos adversos (clínicos e laboratoriais) foram de 5,0% em pacientes recebendo ISENTRESS® + entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila e 10,0% em pacientes recebendo efavirenz + entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila.

Para pacientes do grupo recebendo ISENTRESS® 400 mg 2x/dia + entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila e do grupo recebendo o agente comparador, efavirenz 600 mg à noite antes de dormir + entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila, os eventos adversos clínicos mais comumente relatados (> 10% em qualquer grupo), de todas as intensidades e independentemente da relação causal são mostrados na Tabela 11.

**Tabela 11: Porcentagem de Indivíduos com os Eventos Adversos Mais Comumente Relatados (> 10%) de Todas as Intensidades\* e Independentemente da Relação Causal Ocorrendo em Pacientes Adultos Nunca Expostos a Tratamento em Qualquer Grupo de Tratamento**

Classe de Sistema Orgânico, Eventos Adversos	Estudo Randômico P021	
	ISENTRESS® 400 mg 2x/dia + Entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila (n = 281) <sup>†</sup> %	Efavirenz 600 mg à Noite Antes de Dormir + Entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila (n = 282) <sup>†</sup> %
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>		
Diarreia	25,6	27,0
Náusea	16,7	14,5

Vômitos	8,2	10,6
<b>Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração</b>		
Fadiga	9,3	13,5
Pirexia	15,7	13,8
<b>Infecções e Infestações</b>		
<i>Influenza</i>	11,7	13,5
Nasofaringite	26,7	22,3
Infecção do trato respiratório superior	21,4	20,2
<b>Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo</b>		
Artralgia	8,5	11,7
Lombalgia	12,1	9,9
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>		
Tontura	16,4	38,3
Cefaleia	26,0	28,4
<b>Distúrbios Psiquiátricos</b>		
Sonhos anormais	8,2	13,1
Ansiedade	8,9	11,0
Depressão	10,3	11,7
Insônia	15,7	14,9
<b>Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino</b>		
Tosse	16,7	12,1
<b>Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo</b>		
Erupção cutânea	7,8	13,8
*As intensidades são definidas a seguir: leve (consciência do sinal ou sintoma, mas facilmente tolerada); moderada (desconforto suficiente para causar interferência nas atividades usuais); grave (incapacitante com incapacidade de trabalhar ou realizar as atividades usuais).		
†n = número total de indivíduos por grupo de tratamento.		

### Eventos do Sistema Nervoso Central (SNC)

Em pacientes nunca expostos a tratamento (P021) os eventos adversos do sistema nervoso central (SNC), conforme medido pela proporção de pacientes com 1 ou mais sintomas do SNC (descritos abaixo), foram relatados significativamente com menos frequência no grupo de ISENTRESS® + entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila em comparação com o grupo efavirenz + entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila, valores de  $P < 0,001$ ,  $< 0,001$  e  $< 0,001$  para eventos cumulativos até as Semanas 8, 48 e 96, respectivamente. No grupo ISENTRESS®, a porcentagem de pacientes com 1 ou mais sintomas do SNC foi de 20,3% em comparação com 52,1% no grupo de efavirenz na Semana 8, e 26,3% em comparação com 58,5% na Semana 48, e 28,8% em comparação com 60,6% na Semana 96. Os eventos adversos do SNC para esta análise foram tontura, insônia, dificuldade de concentração, sonolência, depressão, pesadelos, estado confusional, ideias suicidas, distúrbio do sistema nervoso, distúrbio psicótico, sonhos anormais, tentativa de suicídio, psicose aguda, delírio, nível de consciência deprimido, alucinação, alucinação auditiva, consumação de suicídio e depressão maior.

### Eventos Adversos Relacionados ao Medicamento

As reações adversas clínicas listadas abaixo foram consideradas pelos investigadores como sendo de intensidade moderada a grave e a relação causal com ISENTRESS®/efavirenz apenas ou em combinação com entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila.

As reações adversas clínicas relacionadas ao medicamento de intensidade moderada a grave ocorrendo em  $\geq 2\%$  dos pacientes adultos nunca tratados anteriormente com qualquer grupo de tratamento são apresentadas na Tabela 12.

**Tabela 12: Porcentagem de Pacientes com Eventos Adversos Relacionados ao Medicamento\* de Intensidade Moderada a Grave Ocorrendo em  $\geq 2\%$  dos Pacientes Adultos Nunca Tratados Anteriormente em Qualquer Grupo de Tratamento\*\***

Classe de Sistema Orgânico, Termo Preferido	Estudo Randômico P021	
	ISENTRESS® 400 mg 2x/dia + Entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila	Efavirenz 600 mg à Noite Antes de Dormir + Entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila

	N = 281 %	N = 282 %
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>		
Diarreia	1,1	2,8
Náusea	2,8	3,5
<b>Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração</b>		
Fadiga	1,8	2,8
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>		
Tontura	1,8	6,4
Cefaleia	3,9	5,0
<b>Distúrbios Psiquiátricos</b>		
Insônia	3,6	3,9
<b>Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo</b>		
Erupção Cutânea	0,0	2,8
Erupção Cutânea	0,0	2,5
Maculopapular		
* Inclui eventos adversos pelo menos possível, provável, ou muito provavelmente relacionados ao medicamento		
**N = número total de pacientes por grupo de tratamento		

Os eventos adversos clínicos relacionados ao medicamento, que ocorreram em menos de 2% dos pacientes nunca tratados anteriormente (n = 281) que receberam ISENTRESS® + entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila e de intensidade moderada a grave estão listados abaixo por Classe de Sistema Orgânico.

[Comuns ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Incomuns ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )]

**Distúrbios de Sangue e Sistema Linfático:** Incomuns: dor no linfonodo, neutropenia, anemia, linfadenopatia.

**Distúrbios de Ouvido e Labirinto:** Incomuns: tinido, vertigem.

**Distúrbios Gastrointestinais:** Comuns: diarreia, dor abdominal.

Incomuns: vômitos, dor abdominal superior, dispepsia, duodenite erosiva, doença de refluxo gastroesofágico, distensão abdominal.

**Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração:** Comuns: fadiga, astenia.

Incomuns: massa submandibular.

**Distúrbios Hepatobiliares:** Incomum: hepatite alcoólica.

**Distúrbios do Sistema Imune:** Incomum: síndrome de reconstituição imune.

**Infecções e Infestações:** Incomuns: herpes-zóster, gastroenterite, foliculite, abscesso de linfonodo.

**Distúrbios Metabólicos e Nutricionais:** Incomuns: redução do apetite, hipercolesterolemia, alteração na distribuição de gordura corpórea.

**Distúrbios Músculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo:** Incomuns: artrite, dor no pescoço.

**Distúrbios do Sistema Nervoso:** Comum: tontura.

Incomuns: hipersonia, sonolência, comprometimento da memória.

**Distúrbios Psiquiátricos:** Comuns: anormalidade no padrão de sonhos, pesadelos, depressão.

Incomuns: ansiedade, distúrbio mental, estado confusional, depressão maior, tentativa de suicídio.

**Distúrbios Renais e Urinários:** Comum: nefrolitíase.

**Distúrbios do Sistema Reprodutivo e da Mama:** Incomum: disfunção erétil.

**Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo:** Incomuns: acne, alopecia, lesão cutânea, lipoatrofia.

### Eventos Graves

Os seguintes eventos adversos graves relacionados ao medicamento foram relatados no estudo clínico P021 em pacientes nunca tratados anteriormente que receberam ISENTRESS® + entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila: anemia, síndrome de reconstituição imunológica, distúrbio mental, tentativa de suicídio e depressão.

### EVENTOS ADVERSOS SELECIONADOS ADULTOS

Foram observados casos de câncer em pacientes já tratados anteriormente que iniciaram tratamento com ISENTRESS® ou placebo, ambos com OBT, e em pacientes nunca expostos ao tratamento que iniciaram tratamento com ISENTRESS® ou efavirenz, ambos com entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila; vários eram recidivantes. Os tipos e taxas de câncer específicos foram os esperados em uma população altamente imunodeficiente (muitos apresentavam contagens de CD4+ abaixo de 50 células/mm<sup>3</sup> e a maioria apresentava diagnóstico anterior de AIDS). O risco de desenvolvimento de câncer nesses estudos foi similar no grupo que recebeu ISENTRESS® e no grupo que recebeu o agente comparador.

Foram observadas anormalidades laboratoriais de creatina quinase Graus 2-4 em indivíduos tratados com ISENTRESS® (veja Tabela 5). Miopatia e rbdomiólise foram relatadas. Utilizar com cautela em pacientes com risco aumentado de miopatia ou rbdomiólise, como pacientes recebendo medicamentos concomitantes conhecidos por causar essas condições.

Erupção cutânea ocorreu mais comumente em pacientes já tratados anteriormente recebendo regimes contendo ISENTRESS® + darunavir em comparação com pacientes recebendo ISENTRESS® sem darunavir ou darunavir sem ISENTRESS®. No entanto, a erupção cutânea que foi relacionada ao medicamento ocorreu em taxas similares em todos os três grupos. Essas erupções cutâneas foram de gravidade leve a moderada e não limitaram a terapia; não houve nenhuma descontinuação devido a esses eventos. A erupção cutânea ocorreu menos comumente em pacientes nunca tratados anteriormente recebendo ISENTRESS® em comparação com efavirenz, cada qual em combinação com entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila.

### Pacientes com Condições Coexistentes

#### Pacientes Coinfectados pelo Vírus da Hepatite B e/ou Hepatite C

Nos estudos Fase III, os pacientes já tratados anteriormente (N = 114/699 ou 16%) e os pacientes nunca tratados anteriormente (N = 34/563 ou 6%) com coinfeção crônica (porém não aguda) ativa por hepatite B e/ou hepatite C poderiam ser admitidos desde que os testes de função hepática no período basal não tivessem excedido 5 vezes o limite superior do normal. Em geral, o perfil de segurança de ISENTRESS® em pacientes com coinfeção por hepatite B e/ou hepatite C foi similar ao de pacientes sem coinfeção por hepatite B e/ou hepatite C, embora as taxas de anormalidades de AST e ALT tenham sido um pouco maiores no subgrupo com coinfeção por hepatite B e/ou hepatite C para ambos os grupos de tratamento.

### EVENTOS ADVERSOS PEDIÁTRICOS

#### 2 a 18 Anos de Idade

ISENTRESS® foi estudado em 126 crianças e adolescentes de 2 a 18 anos de idade infectados com HIV-1 já tratados com antirretrovirais em combinação com outros antirretrovirais no IMPAACT P1066 (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Uso Pediátrico, 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Dos 126 pacientes, 96 receberam a dose recomendada de ISENTRESS®.

Nessas 96 crianças e adolescentes, a frequência, tipo e gravidade das reações adversas relacionadas ao medicamento até a 24ª semana foram comparáveis aos observados em adultos.

Um paciente apresentou reações adversas clínicas relacionadas ao medicamento de hiperatividade psicomotora Grau 3, comportamento anormal e insônia; um paciente apresentou uma erupção adversa grave Grau 2 relacionada ao medicamento.

Um paciente apresentou anormalidades laboratoriais relacionadas ao medicamento, AST Grau 4 e ALT Grau 3, as quais foram consideradas graves.

#### Experiência Pós-comercialização

Os seguintes eventos adversos adicionais foram relatados na experiência pós-comercialização independentemente da relação causal:

**Distúrbios de Sangue e Sistema Linfático:** trombocitopenia.

**Distúrbios Hepatobiliares:** insuficiência hepática (com e sem hipersensibilidade associada) em pacientes com doença hepática subjacente e/ou medicações concomitantes.

**Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo:** rbdomiólise.

**Distúrbios do Sistema Nervoso:** ataxia cerebelar.

**Distúrbios Psiquiátricos:** depressão (particularmente em pacientes com histórico preexistente de doença psiquiátrica), incluindo ideias e comportamentos suicidas.

**Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo:** síndrome de Stevens-Johnson, erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)

#### Achados de Exames Laboratoriais

**Anormalidades Laboratoriais:** nos estudos P018 e P019, as porcentagens de pacientes adultos já tratados anteriormente que receberam ISENTRESS® 400 mg 2x/dia ou placebo (ambos com OBT) com anormalidades laboratoriais selecionadas, de Grau 2 a 4, que representam agravamento de Grau em relação ao período basal são apresentadas na Tabela 13.

**Tabela 13: Anormalidades Laboratoriais Selecionadas, de Grau 2 a 4, em Pacientes Já Tratados**

Parâmetro	Limite	Estudos Randômicos P005, P018 e P019	
		ISENTRESS®	Placebo

Laboratorial (Unidade)	400 mg 2x/dia + OBT (N = 462)		+ OBT (N = 237)
<b>Bioquímica sanguínea</b>			
Exame de glicemia sérica de jejum (não aleatório)			
Grau 2	126 – 250	11,3%	7,5%
Grau 3	251 – 500	2,9%	1,3%
Grau 4	> 500	0,0%	0,0%
Bilirrubina sérica total			
Grau 2	1,6 - 2,5 x ULN	5,6%	3,0%
Grau 3	2,6 - 5,0 x ULN	3,0%	2,5%
Grau 4	>5,0 x ULN	0,9%	0,0%
Aspartato aminotransferase sérica			
Grau 2	2,6 - 5,0 x ULN	9,5%	8,5%
Grau 3	5,1 - 10,0 x ULN	4,3%	3,0%
Grau 4	>10,0 x ULN	0,7%	1,3%
Alanina aminotransferase sérica			
Grau 2	2,6 - 5,0 x ULN	10,8%	9,7%
Grau 3	5,1 - 10,0 x ULN	4,8%	2,5%
Grau 4	>10,0 x ULN	1,3%	1,7%
Fosfatase alcalina sérica			
Grau 2	2,6 - 5,0 x ULN	2,2%	0,4%
Grau 3	5,1 - 10,0 x ULN	0,4%	1,3%
Grau 4	> 10,0 x ULN	0,7%	0,4%
Creatina quinase sérica			
Grau 2	6,0 - 9,9 x LSN	2,6%	2,1%
Grau 3	10,0 - 19,9 x LSN	4,1%	2,5%
Grau 4	≥ 20,0 x LSN	3,0%	1,3%
LSN = limite superior ao intervalo normal			

As porcentagens de pacientes adultos sem tratamento anterior recebendo tanto ISENTRESS® 400 mg 2x/dia ou efavirenz (ambos com entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila), no estudo P021 com anormalidades laboratoriais selecionadas de Graus 2 a 4 que representam um pior grau do parâmetro inicial estão apresentados na Tabela 14.

**Tabela 14: Anormalidades Laboratoriais Selecionadas de Graus 2 a 4 Relatadas em Pacientes Não Tratados Anteriormente**

Parâmetro Laboratorial (Unidade)	Limite	Estudo Randômico P021	
		ISENTRESS® 400 mg 2x/dia + Entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila (N = 281)	Efavirenz 600 mg à Noite Antes de Dormir + Entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila (N = 282)
<b>Bioquímica sanguínea</b>			
Teste em jejum (não randômico) glicose sérica (mg/dL)			
Grau 2	126-250	6,6%	6,0%
Grau 3	251-500	1,8%	0,8%
Grau 4	> 500	0,0%	0,0%
Bilirrubina sérica total			
Grau 2	1,6-2,5 x ULN	4,6%	0,4%
Grau 3	2,6-5,0 x ULN	0,7%	0,0%
Grau 4	> 5,0 x ULN	0,4%	0,0%
Aspartato aminotransferase sérica			
Grau 2	2,6-5,0 x ULN	7,5%	10,4%
Grau 3	5,1-10,0 x ULN	4,6%	2,9%

Grau 4	> 10,0 x ULN	1,1%	0,4%
Alanina aminotransferase sérica			
Grau 2	2,6-5,0 x ULN	11,0%	11,8%
Grau 3	5,1-10,0 x ULN	1,8%	2,2%
Grau 4	> 10,0 x ULN	1,8%	0,7%
Fosfatase alcalina sérica			
Grau 2	2,6-5,0 x ULN	1,1%	3,2%
Grau 3	5,1-10,0 x ULN	0,0%	0,7%
Grau 4	> 10,0 x ULN	0,4%	0,4%
ULN = limite superior de faixa normal			

Lipídios, alteração em relação ao período basal.

Para P021, alterações em relação ao período basal em testes de lipídios em jejum são mostradas na Tabela 15.

**Tabela 15: Valores de Lipídios em P021, Alteração em Relação ao Período Basal em Lipídios Séricos na Semana 240**

Parâmetro Laboratorial Termo Preferencial (Unidade)	ISENTRESS® 400 mg 2x/dia N = 207		Efavirenz 600 mg à Noite, Antes de Dormir N = 187	
		Alteração em Relação ao Período Basal na Semana 240		Alteração em Relação ao Período Basal na Semana 240
	Média Basal	Varição Média (IC 95%) <sup>†</sup>	Média Basal	Varição Média (IC 95%) <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)
Triglicérides (mg/dL) <sup>‡</sup>	128,3	1,5 (-9,9, 13,0)	140,6	37,3 (14,3, 60,2)
Total: taxa HDL-C	4,4	-0,2 (-0,4, -0,1)	4,4	0,1 (-0,3, 0,2)
Não HDL-C (mg/dL)	121,0	10,3 (6,13, 14,6)	118,7	31,4 (25,1, 37,7)

<sup>†</sup>Os ICs 95% intragrupos foram baseados na distribuição t.  
<sup>‡</sup>Testes laboratoriais em jejum (não randômico) na 240ª semana  
Notas:  
ISENTRESS® e efavirenz foram administrados com entricitabina (+) fumarato de tenofovir desoproxila  
N = número total de indivíduos por grupo de tratamento com pelo menos um resultado disponível de teste. A análise está baseada em todos os dados disponíveis.  
Valor de  $P \leq 0,001$  para comparação de ISENTRESS® vs. efavirenz, exceto total: taxa HDL-C (valor de  $P = 0,061$ ) e triglicérides (valor de  $P = 0,004$ ).  
O conceito *Last Obs. Carry Forward* (LOCF) é aplicado para dados faltantes quando estas faltas devem-se a lipídios aumentados (ex., uso de terapia de resgate).

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Nenhuma informação específica está disponível sobre o tratamento de superdosagem com ISENTRESS®. Foram estudadas doses únicas de até 1.600 mg e doses múltiplas de 800 mg 2x/dia na fase I, sem evidências de toxicidade. Doses ocasionais de 1.800 mg por dia foram administradas nos estudos fase II/III, sem evidência de toxicidade. Com base nos dados disponíveis, o raltegravir parece ser bem-tolerado em doses de até 800 mg 2x/dia e quando administrado com medicamentos que aumentam a exposição em 50-70% (como o fumarato de tenofovir desoproxila e o atazanavir). O raltegravir apresentou ampla margem terapêutica; portanto o potencial para toxicidade decorrente da superdose é limitado.

No caso de uma superdose, devem ser adotadas medidas-padrão de suporte, por exemplo, remoção do material não absorvido do trato gastrointestinal, monitoramento clínico (incluindo a obtenção de eletrocardiograma) e instituição de tratamento de apoio, se necessário. A extensão em que ISENTRESS® pode ser dialisável é desconhecida.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **DIZERES LEGAIS**

---

MS 1.0171.0222

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos – CRF-SP nº 16.243

Importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Av. Dr. Chucri Zaidan, 296 - São Paulo/SP

CNPJ: 03.560.974/0001-18 – Brasil

**CONECTA MSD 0800-0122232**

**e-mail:** [online@merck.com](mailto:online@merck.com)

**Site:** [msd.com.br](http://msd.com.br)

### **ISENTRESS® 100 mg:**

Fabricado por:

Patheon Pharmaceuticals Inc.

Cincinnati, Ohio, EUA

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Haarlem, Holanda

### **ISENTRESS® 400 mg:**

Fabricado por:

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Ballydine)

Clonmel, Irlanda

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Haarlem, Holanda

Uso sob prescrição médica.

Venda proibida ao comércio.

ISENTRESS\_BU31\_112020\_VPS

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/NOV/2023.**



Copyright © 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA, e suas afiliadas.  
Todos os direitos reservados.