

ISENTRESS®

(raltegravir)

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Comprimidos Revestidos

400 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Isentress® (raltegravir), MSD

APRESENTAÇÕES

ISENTRESS® é apresentado como comprimidos revestidos 400 mg em frascos com 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (crianças a partir de 6 anos de idade e com peso maior ou igual a 25 kg)

COMPOSIÇÃO

Comprimidos Revestidos

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

Ingredientes Inativos: celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, fosfato de cálcio dibásico, hipromelose, poloxâmer (contém 0,01% de hidroxitolueno butilado como antioxidante), estearil fumarato de sódio, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido férrico preto.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ISENTRESS® é indicado em combinação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento de 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, em andamento, 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 156 semanas de um estudo em andamento, randômico, duplo-cego, controlado com fármaco ativo, 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 um Tratamento Otimizado 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)
Sexo n (%)		
Masculino	405 (87,7)	210 (88,6)
Feminino	57 (12,3)	27 (11,4)
Raça n (%)		
Branços	301 (65,2)	173 (73,0)
Negros	66 (14,3)	26 (11,0)
Asiáticos	16 (3,5)	6 (2,5)
Hispanicos	53 (11,5)	19 (8,0)
Outros	27 (5,8)	13 (5,5)
Idade (anos)		

Mediana (mín, máx)	45,0 (16 a 74)	45,0 (17 a 70)
Contagem de Células CD4		
Mediana (mín, máx), células/mm ³	119 (1 a 792)	123 (0 a 759)
≤50 células/mm ³ , n (%)	146 (31,6)	78 (32,9)
50< e ≤200 células/mm ³ , n (%)	173 (37,4)	85 (35,9)
RNA de HIV Plasmático		
Mediana (mín, máx), log ₁₀ cópias/mL	4,8 (2,3 a 5,9)	4,7 (2 a 6)
>100.000 cópias/mL, n (%)	165 (35,7)	78 (32,9)
Histórico de AIDS n (%)		
Sim	427 (92,4)	215 (90,7)
Uso Anterior de ART, Mediana (1º trimestre, 3º trimestre)		
Anos de uso de ART	10,1 (7,4 to 12,1)	10,2 (7,9 to 12,4)
Número de ARTs	12,0 (9 to 15)	12,0 (9 to 14)
Coinfecção por Hepatite[†] n (%)		
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)
Estrato n (%)		
Enfuvirtida na OBT	175 (37,9)	89 (37,6)
Resistente a ≥2 IPs	447 (96,8)	226 (95,4)
[†] positivo para antígeno de superfície da hepatite B ou positivo para anticorpo de hepatite C.		

A tabela 2 compara as características dos pacientes sob Tratamento Otimizado de Base no período basal que receberam ISENTRESS[®] 400 mg 2x/dia *versus* as características dos pacientes do braço de controle.

Tabela 2: Características do Tratamento Otimizado de Base no Período Basal

BENCHMRK 1 e 2 Agrupados	ISENTRESS [®] 400 mg 2x/dia + OBT (N= 462)	Placebo + OBT (N= 237)
Número de ARTs na OBT		
Mediana (mín, máx)	4,0 (1 a 7)	4,0 (2 a 7)
Número de IPs Ativos na OBT pelo Teste de Resistência Fenotípica[†]		
0	165 (35,7)	96 (40,5)
1 ou mais	278 (60,2)	137 (57,8)
Escore de Sensibilidade Fenotípica (ESF)[‡]		
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)
Escore de Sensibilidade Genotípica (ESG)[‡]		
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 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 48^a e da 96^a 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 ₁₀ 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 ₁₀ cópias/mL)*	-1,71	-0,78	-1,51	-0,60
Alteração média de contagem de células CD4 em relação ao período basal (células/mm³)*	109,4	44,6	123,4	48,9
Falha Viroológica (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 endpoints binários (proporções), a ausência de resposta equivale à falha. Para alteração em relação ao período basal em log₁₀ 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 log₁₀ 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 log₁₀ de RNA de HIV acima do nível do ponto mais baixo (em 2 medidas consecutivas com pelo menos 1 semana de intervalo).

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

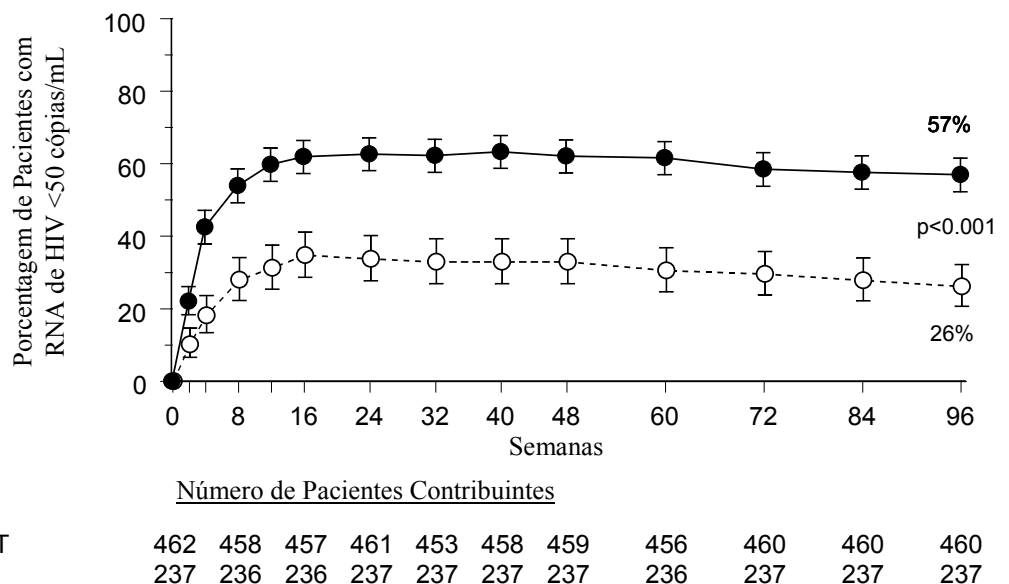
§ Inclui perda de acompanhamento, retirada do consentimento do paciente, falta de adesão, violação do protocolo e outros motivos.

Nota: ISENTRESS® e placebo foram administrados com Tratamento Otimizado de Base (OBT).

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 Completar = Falha)



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

Tabela 4: Resposta Virológica na 96^a semana por Escore de Sensibilidade Genotípica/Fenotípica no Período Basal[†]

BENCHMRK 1 e 2 Agrupados (Abordagem de falhas virológicas carried forward)	ISENTRESS® 400 mg 2x/dia + OBT (N= 462)			Placebo + OBT (N= 237)		
	n	Porcentagem com RNA de HIV <400 cópias/mL na 96 ^a semana	Porcentagem com RNA de HIV <50 cópias/mL na 96 ^a semana	n	Porcentagem com RNA de HIV <400 cópias/mL na 96 ^a semana	Porcentagem com RNA de HIV <50 cópias/mL na 96 ^a semana
Escore de Sensibilidade Fenotípica (ESF)[‡]						
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
Escore de Sensibilidade Genotípica (ESG)[‡]						
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 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 fármaco ativo na OBT no ESG e 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 & 2 avaliaram pacientes infectados por HIV recebendo tratamento supressor (RNA do HIV na triagem <50 cópias/mL; regime estável >3 meses) com lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg, 2 comprimidos duas vezes ao 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 duas vezes ao dia (n=174 e n=178, respectivamente) ou substituir lopinavir/ritonavir por raltegravir 400 mg duas vezes ao dia (n=174 e n=176, respectivamente). Os pacientes com histórico anterior de falha virológica não foram excluídos o número de tratamentos antirretrovirais anteriores não era limitado.

Esses estudos foram encerrados após a análise primária de eficácia na 24^a semana porque não conseguiram demonstrar não-inferioridade do raltegravir versus lopinavir/ritonavir. Em ambos os estudos na 24^a 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 completar= falha). Em pacientes que nunca apresentaram falha virológica antes da entrada no estudo, taxas de resposta virológica similares foram observadas nos grupos de raltegravir e de lopinavir/ritonavir.

Pacientes Nunca Expostos a Tratamento

O STARTMRK é um estudo Fase III para avaliar a segurança e a atividade antirretroviral de ISENTRESS® 400 mg 2x/dia + entricitabina/tenofovir *versus* efavirenz + entricitabina/tenofovir em pacientes infectados por HIV nunca expostos a tratamento com RNA de HIV >5000 cópias/mL. A distribuição randômica foi estratificada por nível de triagem de RNA de HIV (≤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 Ao Deitar (N = 282)	Total (N = 563)
Sexo n (%)			
Masculino	227 (80,8)	231 (81,9)	458 (81,3)
Feminino	54 (19,2)	51 (18,1)	105 (18,7)
Raça n (%)			
Branços	116 (41,3)	123 (43,6)	239 (42,5)
Negros	33 (11,7)	23 (8,2)	56 (9,9)
Asiáticos	36 (12,8)	32 (11,3)	68 (12,1)
Hispânicos	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)
Região n (%)			
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)
Idade (anos)			
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)
Contagem de Células CD4 (células/microL)			
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)
RNA de HIV Plasmático (log10 cópias/mL)			
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)
RNA de HIV Plasmático (cópias/mL)			
N [†]	281	282	563
Média Geométrica	103205	106215	104702
Mediana (mín, máx)	114000 (400 a 750000)	104000 (4410 a 750000)	110000 (400 a 750000)
Histórico de AIDS n (%)			
Sim	52 (18,5)	59 (20,9)	111 (19,7)
Estrato n (%)			
RNA de HIV na triagem ≤50.000	75 (26,7)	80 (28,4)	155 (27,5)
Positivo para Hepatite B ou C [‡]	18 (6,4)	16 (5,7)	34 (6,0)
Subtipo Viral n (%)			
Clade B	219 (77,9)	230 (81,6)	449 (79,8)
Não Clade B [§]	59 (21,0)	47 (16,7)	106 (18,8)
Faltante	3 (1,1)	5 (1,8)	8 (1,4)
RNA de HIV Plasmático Basal[†] n (%)			
≤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)
Contagem Basal de Células CD4 n (%)			
≤50 células/mm ³	27 (9,6)	31 (11,0)	58 (10,3)
>50 células/mm ³ e ≤200 células/mm ³	104 (37,0)	105 (37,2)	209 (37,1)
>200 células/mm ³	150 (53,4)	145 (51,4)	295 (52,4)
Faltante	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)
[†] Pacientes com resultados faltantes excluídos. [‡] 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. [§] Subtipos Não Clade B (# 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: ISENTRESS® e efavirenz foram administrados com entricitabina (+) tenofovir. N = Número de pacientes em cada grupo. n (%) = Número (porcentagem) de pacientes em cada sub-categoria.			

Os resultados da 48^a e 156^a semanas do STARTMRK são mostrados na Tabela 6.

Tabela 6: Resultados por Grupo de Tratamento até a 48ª e 156ª Semanas

Estudo Randômico Protocolo 021	Resultado na 48ª Semana			Resultado na 156ª Semana		
	ISENTRESS® 400 mg 2x/dia	Efavirenz 600 mg À Noite Antes de Se Deitar	Diferença (ISENTRESS® – Efavirenz) (IC†)	ISENTRESS® 400 mg 2x/dia	Efavirenz 600 mg À Noite Ao Deitar	Diferença (ISENTRESS® – Efavirenz) (IC†)
	(N=281) n (%)	(N=282) n (%)		(N=281) n (%)	(N=282) n (%)	
Pacientes com RNA de HIV menor que 50 cópias/mL†	241 (86,1)	230 (81,9)	4,2% (-1,9, 10,3)	212 (75,4)	192 (68,1)	7,3% (-0,2, 14,7)
Pacientes com RNA de HIV menor que 400 cópias/mL†	252 (90,0)	241 (85,8)	4,1% (-1,3, 9,7)	224 (79,7)	203 (72,0)	7,6% (0,5, 14,6)
Alteração média em relação ao período basal da contagem de células CD4 (células/mm³)†	189,1	163,3	25,8 (4,4, 47,2)	331,7	295,2	36,6 (3,9, 69,2)
Falha Viroológica (confirmada)‡(<50)	27 (9,6)	39 (13,8)		49 (17,4)	52 (18,4)	
Não respondeu	10 (3,6)	24 (8,5)		10 (3,6)	23 (8,2)	
Rebote	17 (6,0)	15 (5,3)		39 (13,9)	29 (10,3)	
Óbito	2 (0,7)	0 (0,0)		4 (1,4)	1 (0,4)	
Descontinuação por eventos adversos clínicos	8 (2,8)	17 (6,0)		13 (4,6)	21 (7,4)	
Descontinuação por eventos adversos laboratoriais	0 (0,0)	1 (0,4)		0 (0,0)	3 (1,1)	
Descontinuação por outros motivos§	12 (4,3)	15 (5,3)		38 (13,5)	47 (16,7)	

†Abordagem para manipulação de valores faltantes: para endpoints 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.

‡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.

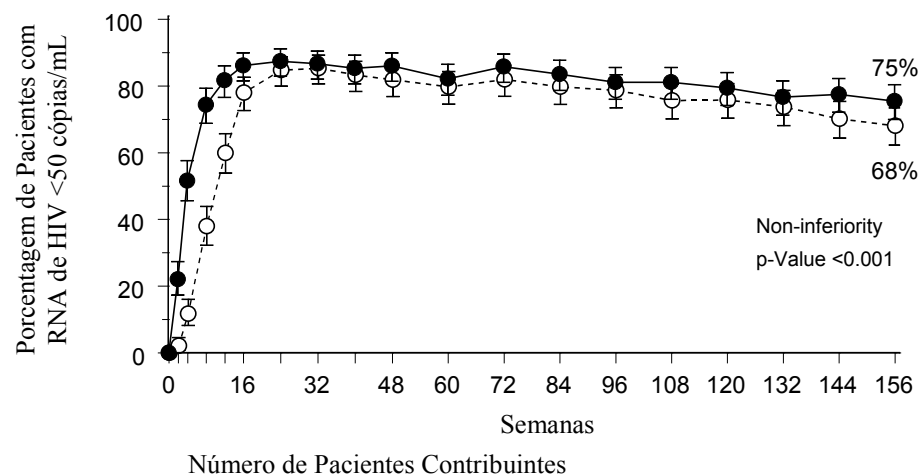
§Inclui perda de acompanhamento, paciente retirou o consentimento, falta de adesão, violação do protocolo e outros motivos.

Nota: ISENTRESS® e efavirenz foram administrados com TRUVADA™.

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® atingiram supressão viral (RNA de HIV <50 cópias/mL) mais cedo que os que receberam EFV. Durante 156 semanas de tratamento, 75% do grupo que recebeu ISENTRESS® 400 mg 2x/dia e 68% 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)



● ISENTRESS 400 mg b.i.d.	281	281	278	280	281	281	280	281	281	277	279	280	281
○ Efavirenz 600 mg q.h.s.	282	281	280	281	282	282	281	282	279	281	281	281	282

Os pacientes que receberam ISENTRESS[®] atingiram supressão viral (RNA de HIV <50 cópias/mL) mais cedo que os que receberam efavirenz, ambos em combinação com entricitabina/tenofovir.

No estudo STARTMRK da terapia de combinação antirretroviral em pacientes nunca expostos a tratamento, ISENTRESS[®] com entricitabina/tenofovir demonstrou eficácia virológica e imunológica consistente em relação ao efavirenz com entricitabina/tenofovir 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/mm³, 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[®] em todos os subtipos de HIV, com 88,0% (162/184) e 94,0% (47/50) dos pacientes com subtipos B e não B, respectivamente, atingindo RNA de HIV <50 cópias/mL na 156ª semana (abordagem FO).

Durante 144 semanas de terapia, ISENTRESS[®] demonstrou efeitos mínimos sobre os níveis lipídicos séricos com pequenos aumentos de colesterol total e de colesterol LDL e redução dos níveis séricos de triglicérides. O grupo tratado com efavirenz apresentou alteração média significativamente maior em relação ao período basal dos níveis de colesterol total, triglicérides, colesterol não HDL, e colesterol LDL. Aumentos modestos de HDL foram observados em ambos os grupos, significativamente maiores para efavirenz (veja XII. **Achados de Exames Laboratoriais**, Lipídios, Alteração em Relação ao Período Basal).

Pacientes Pediátricos

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. Este 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 anos a menores de 12 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[®] (ver 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 log₁₀ cópias/mL, a contagem mediana de células CD4, de 481 células/mm³ (intervalo: 0 – 2361) 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 ao tratamento). Na 24ª semana, 72% atingiram redução ≥1 log₁₀ 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/mm³ (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 ao tratamento). Na 48ª semana, 77% atingiram redução ≥1 log₁₀ 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/mm³ (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 $T_{\text{máx}}$ de aproximadamente 3 horas após a dose. A AUC e a $C_{\text{máx}}$ do raltegravir aumentam de forma proporcional com a dose no intervalo de dose de 100 mg a 1.600 mg. A $C_{12\text{h}}$ 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 duas vezes ao 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 $C_{\text{máx}}$ e evidências de discreto acúmulo de $C_{12\text{h}}$. A biodisponibilidade absoluta do raltegravir ainda não foi estabelecida.

Em pacientes que recebem monoterapia com 400 mg duas vezes ao dia, a exposição ao raltegravir foi caracterizada por uma $AUC_{0-12\text{h}}$ média geométrica de 14,3 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ e $C_{12\text{h}}$ 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 estudos pivotais 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 $C_{12\text{hr}}$ do raltegravir foi 66% maior e a $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ em aproximadamente 2 vezes e aumentou a $C_{12\text{hr}}$ 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; a $C_{12\text{hr}}$ 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 μM . O raltegravir atravessa prontamente a placenta de ratas, porém não penetrou o cérebro em grau perceptível.

Metabolismo e Eliminação - Adultos: A meia-vida terminal aparente do raltegravir é de aproximadamente 9 horas, com uma meia-vida de fase α 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 clearance 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 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 nenhum 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. Neste estudo, a administração do comprimido mastigável com uma refeição com alto teor de gorduras levou à redução média de 6% da AUC, redução de 62% da $C_{\text{máx}}$, e 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 com 6 a 18 anos de idade resultou em perfil farmacocinético de raltegravir similar ao observado em adultos recebendo 400 mg duas vezes ao dia. A tabela 7 mostra os parâmetros farmacocinéticos do comprimido de 400 mg (6 a 18 anos de idade) e do comprimido mastigável (2 a 11 anos de idade).

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

Idade	Formulação	Dose	N [†]	Média Geométrica (%CV) AUC _{0-12hr} (μM•h)	Média Geométrica (%CV) C _{12hr} (nM)
12 a 18 anos	Comprimido de 400 mg	400 mg 2x/dia, Independente do peso [‡]	11	15,7 (98%)	333 (78%)
6 a 11 anos	Comprimido de 400 mg	400 mg 2x/dia, para pacientes ≥25 kg	11	15,8 (120%)	246 (221%)

[†]Número de pacientes com resultados farmacocinéticos (PK) intensivos na dose final recomendada.
[‡]Pacientes desta faixa etária receberam dose de aproximadamente 8 mg/kg no momento da PK intensiva a qual atendeu aos alvos PK e de segurança. Com base na revisão dos perfis individuais e na recepção de uma dose média de 390 mg, a dose de 400 mg 2x/dia foi selecionada como a dose recomendada para esta faixa etária.

A farmacocinética do raltegravir em crianças com menos de 2 anos 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 nenhum 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 nenhum 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 nenhum 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: o clearance 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 nenhum ajuste de dose. Como o grau em que o ISENTRESS[®] pode ser dialisável é desconhecido, deve-se evitar a administração prévia 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 ± 20 nM resultou em inibição de 95% (CI_{95}) 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 H9IIB. 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_{50} variando de 5 a 12 nM. O raltegravir também inibiu a replicação de um isolado de HIV-2 quando avaliado em células CEMx174 (CI_{95} = 6 nM). Foi observada atividade antirretroviral aditiva a sinérgica quando células linfóides T humanas infectadas com H9IIB variante do HIV-1 foram incubadas com o raltegravir em combinação com inibidores nucleosídeos análogos da transcriptase reversa (zidovudina, zalcitabina, estavudina, abacavir, tenofovir, 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 Q148 (alterado para H, K, ou R) como em N155 (alterado para H) acrescida de uma ou mais mutações adicionais (por exemplo, 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 diminuíam ainda mais a sensibilidade ao raltegravir e algumas vezes agiram como mutações compensatórias para capacidade de replicação viral.

Eletrofisiologia Cardíaca: em um estudo randômico, controlado com placebo e cruzado, 31 indivíduos saudáveis receberam uma dose única oral supratrapêutica 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 produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gravidez: Categoria de risco - C

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 embrio/fetal 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.

Não existem estudos adequados e bem-controlados em mulheres grávidas; portanto, a segurança de ISENTRESS® em mulheres grávidas não é conhecida. A exemplo de outros antirretrovirais, não se recomenda o uso de ISENTRESS® durante a gravidez.

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

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.

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 varicella zoster), que podem precisar de avaliação e tratamento adicionais.

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 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. Descontinue 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.

Uso Pediátrico: a segurança, a tolerabilidade, o perfil farmacocinético e a eficácia de ISENTRESS® foram avaliados em crianças e adolescentes infectados pelo HIV-1 com 2 a 18 anos de idade em um estudo clínico aberto e multicêntrico, o IMPAACT P1066 (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 6 anos de idade ou mais. A segurança e a eficácia de ISENTRESS® em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas.

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.

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O raltegravir não é um substrato das enzimas do citocromo P450 (CYP) e não inibe ($CI_{50} > 100 \mu M$) a CYP1A2, a CYP2B6, a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2C19, a CYP2D6 ou a CYP3A in vitro. Além disso, in vitro, o raltegravir não induziu a CYP3A4. 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 ($CI_{50} > 50 \mu M$) das UDP-glicuronosiltransferases (UGTs) avaliadas (UGT1A1, UGT2B7) e não inibe o transporte mediado pela P-glicoproteína. Com base nesses dados, não se espera que ISENTRESS® afete a farmacocinética dos medicamentos substratos dessas enzimas ou da P-glicoproteína (por exemplo, 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 co-administração 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 **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 (por exemplo, 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 (por exemplo, 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 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 H² 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 H². Com base nestes dados, os inibidores da bomba de prótons ou bloqueadores da H² 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, tenofovir, midazolam, lamivudina, etravirina, e darunavir/ritonavir. Em um estudo de interação medicamentosa de doses múltiplas, os valores de AUC de etinil estradiol 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 tenofovir coadministrado com o raltegravir foram de 90% e 87% dos valores obtidos com a monoterapia com o tenofovir. 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, tenofovir 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. 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 _{máx}	AUC	C _{min}
atazanavir	400 mg/dia	100 mg 1x/dia	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)
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 1x/dia	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 1x/dia	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 1x/dia	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 1x/dia	10	0,76 (0,55, 1,04)	0,84 (0,70, 1,01)	0,99 (0,70, 1,40)
tenofovir	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 _{min})	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

Conserve o frasco fechado e em temperatura entre 15 e 30°C. 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 cinza, oval, biconvexo, com a gravação “227” e o logo da Merck de um lado e plano de outro.

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.

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, Adolescentes e Crianças (a partir de 6 anos de idade e com peso maior ou igual a 25 kg): um comprimido de 400 mg duas vezes ao dia, por via oral.

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 que já tratados desde os estudos clínicos randômicos P018 e P019 nos quais foi utilizada a dose recomendada de ISENTRESS®, 400 mg duas vezes ao dia, em combinação com o Tratamento Otimizado 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 1051 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%, 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 9.

Tabela 9: Porcentagem de Pacientes com Eventos Adversos de Intensidade Moderada a Grave e Relacionados ao Medicamento* que Ocorreram em $\geq 2\%$ 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%
Distúrbios Gastrointestinais		
Diarreia	1,5	2,1
Distúrbios do Sistema Nervoso		
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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Incomuns ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)]

Distúrbios Cardíacos: Incomuns: extrassístoles ventriculares.

Distúrbios do Ouvido e Labirinto: Incomuns: vertigem.

Distúrbios Oculares: Incomuns: comprometimento visual.

Distúrbios Gastrointestinais: Comuns: 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: Incomuns: hepatite.

Distúrbios do Sistema Imunológico: Incomuns: hipersensibilidade ao medicamento.

Infecções e Infestações: Incomuns: herpes simplex, 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: epístaxe

Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo: Incomuns: lipodistrofia adquirida, erupção cutânea, hiper-hidrose, 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 randomizado 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 (+) tenofovir 245 mg, (N=281) versus efavirenz (EFV) 600 mg à noite antes de se deitar em combinação com entricitabina (+) tenofovir (N=282). Durante o tratamento duplo-cego, o acompanhamento total para pacientes com ISENTRESS® 400 mg 2x/dia + entricitabina (+) tenofovir foi de 830 paciente-anos e 788 paciente-anos para pacientes com efavirenz 600 mg à noite antes de se deitar + entricitabina (+) tenofovir.

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 (0,109 e <0,001, respectivamente). Neste estudo, as taxas de descontinuação da terapia devido a eventos adversos (clínicos e laboratoriais) foram de 4,6% em pacientes recebendo ISENTRESS® + entricitabina (+) tenofovir e 8,5% em pacientes recebendo efavirenz + entricitabina (+) tenofovir.

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

Tabela 10: 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 Randomizado P021	
	ISENTRESS® 400 mg 2x/dia + Entricitabina (+) Tenofovir (n = 281) [†] %	Efavirenz 600 mg À Noite antes de se deitar + Entricitabina (+) Tenofovir (n = 282) [†] %
Distúrbios Gastrointestinais		
Diarreia	23,1	27,0
Náusea	16,4	13,5
Vômitos	7,5	10,3
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração		
Fadiga	8,2	12,8
Pirexia	13,5	12,1
Infecções e Infestações		
Influenza	9,3	12,8
Nasofaringite	22,1	18,1
Infecção do trato respiratório superior	18,9	18,4
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo		
Artralgia	7,8	11,0
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Tontura	8,9	37,6
Cefaleia	23,5	27,0
Distúrbios Psiquiátricos		
Sonhos Anormais	7,1	13,1
Insônia	13,9	12,4
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino		
Tosse	14,9	10,3
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo		
Erupção cutânea	7,5	13,1

*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 (+) tenofovir em comparação com o grupo efavirenz + entricitabina (+) tenofovir, 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, idéias 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 (+) tenofovir.

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 11.

Tabela 11: 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 Randomizado P021	
	ISENTRESS® 400 mg 2x/dia + Entricitabina (+) Tenofovir N = 281 %	Efavirenz 600 mg À noite antes de se deitar + Entricitabina (+) Tenofovir N = 282 %
Distúrbios Gastrointestinais		
Diarreia	1,1	2,8
Náusea	2,8	3,5
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração		
Fadiga	1,8	2,8
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Tontura	1,4	6,4
Cefaleia	3,9	5,0
Distúrbios Psiquiátricos		
Insônia	3,6	3,9
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo		
Erupção Cutânea	0,0	2,8
Erupção Cutânea Maculo- Papular	0,0	2,5
* Inclui eventos adversos pelo menos possivelmente, provavelmente, 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 (+) tenofovir e de intensidade moderada a grave estão listados abaixo por Classe de Sistema Orgânico.

[Comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)]

Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático: Incomum: dor no linfonodo, neutropenia, anemia, linfadenopatia

Distúrbios do Ouvido e Labirinto: Incomum: tinido, vertigem

Distúrbios Gastrointestinais: Comum: diarreia, dor abdominal

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

Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração: Comum: fadiga, astenia

Incomum: massa submandibular

Distúrbios Hepatobiliares: Incomum: hepatite alcoólica

Distúrbios do Sistema Imune: Incomum: síndrome de reconstituição imune

Infecções e Infestações: Incomum: herpes zoster, gastroenterite, foliculite, abscesso de linfonodo

Distúrbios Metabólicos e Nutricionais: Incomum: redução do apetite, hipercolesterolemia

Distúrbios Músculo-Esqueléticos e do Tecido Conjuntivo: Incomum: artrite, dor no pescoço

Distúrbios do Sistema Nervoso: Comum: tontura

Incomum: hipersonia, sonolência, comprometimento da memória

Distúrbios Psiquiátricos: Comum: anormalidade no padrão de sonhos, pesadelos

Incomum: ansiedade, distúrbio mental, estado confusional, depressão, depressão maior

Distúrbios Renais e Urinários: Comum: nefrolitíase

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

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo: Incomum: 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 (+) tenofovir: anemia, síndrome de reconstituição imunológica, distúrbio mental, tentativa de suicídio.

EVENTOS ADVERSOS SELECIONADOS

Foram observados casos de câncer em pacientes já tratados anteriormente que iniciaram tratamento com ISENTRESS® ou placebo, ambos com OBV, e em pacientes nunca expostos ao tratamento que iniciaram tratamento com ISENTRESS® ou efavirenz, ambos com entricitabina (+) tenofovir; 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/mm³ e a maioria apresentava diagnóstico anterior de AIDS). O risco de desenvolvimento de câncer nestes estudos foi similar no grupo que recebeu ISENTRESS® e no grupo que recebeu o agente comparador.

Foram observadas anormalidades laboratoriais de creatina quinase Grau 2-4 em indivíduos tratados com ISENTRESS® (veja Tabela 5). Miopatia e rabdomiólise foram relatadas. Utilizar com cautela em pacientes com risco aumentado de miopatia ou rabdomiólise, como pacientes recebendo medicamentos concomitantes conhecidos por causar estas 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, erupção cutânea que foi considerada relacionada ao medicamento ocorreu em taxas similares para todos os três grupos. Estas erupções cutâneas foram de gravidade leve a moderada e não limitaram a terapia; não houve nenhuma descontinuação devido à erupção cutânea. Erupção cutânea ocorreu menos comumente em pacientes nunca tratados anteriormente recebendo ISENTRESS® em comparação com efavirenz, cada qual em combinação com entricitabina (+) tenofovir

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 baseline não excederam 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 foram um pouco maiores no subgrupo com coinfeção por hepatite B e/ou hepatite C para ambos os grupos de tratamento.

EVENTOS ADVERSOS PEDIÁTRICOS

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 antiretrovirais 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 do 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: rabdomiólise

Distúrbios do Sistema Nervoso: ataxia cerebelar

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

Distúrbios da Pele e 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 duas vezes ao 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 12.

Tabela 12: Anormalidades Laboratoriais Selecionadas, de Grau 2 a 4, em Pacientes Já Tratados

		Estudos Randômicos P005, P018 e P019	
Parâmetro Laboratorial (Unidade)		ISENTRESS® 400 mg 2x/dia + OBT (N= 462)	Placebo + OBT (N= 237)
Limite			
Bioquímica sanguínea			
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® 400mg duas vezes ao dia ou efavirenz (ambos com entricitabina (+) tenofovir), no estudo P021 com anormalidades laboratoriais selecionadas de Grau 2 a 4 que representam um pior Grau do parâmetro inicial estão apresentados na Tabela 13.

Tabela 13: Anormalidades Laboratoriais Seleccionadas de Grau 2 a 4 Relatadas em Pacientes Não Tratados Anteriormente

Parâmetro Laboratorial (Unidade)	Estudo Randômico P021		
	ISENTRESS® 400 mg 2x/dia + Entricitabina (+) Tenofovir (N = 281)	Efavirenz 600 mg à noite ao deitar-se + Entricitabina (+) Tenofovir (N = 282)	
Limite			
Bioquímica sanguínea			
Teste em jejum (não-randômico) glicose sérica (mg/dL)			
Grau 2	126 – 250	4,4%	5,3%
Grau 3	251 – 500	1,5%	0,8%
Grau 4	>500	0,0%	0,0%
Bilirrubina sérica total			
Grau 2	1.6 - 2.5 x ULN	4,6%	0,0%
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	5,3%	7,2%
Grau 3	5.1 - 10.0 x ULN	3,2%	2,2%
Grau 4	>10.0 x ULN	1,1%	0,4%
Alanina aminotransferase sérica			
Grau 2	2.6 - 5.0 x ULN	10,3%	9,7%
Grau 3	5.1 - 10.0 x ULN	1,1%	1,8%
Grau 4	>10.0 x ULN	1,1%	0,7%
Fosfatase alcalina sérica			
Grau 2	2.6 - 5.0 x ULN	1,1%	2,9%
Grau 3	5.1 - 10.0 x ULN	0,4%	0,4%
Grau 4	>10.0 x ULN	0,0%	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 14.

Tabela 14: Valores de Lipídios em P021, Alteração em Relação ao Período Basal em Lipídios Séricos na Semana 144

Parâmetro Laboratorial Termo Preferencial (Unidade)	ISENTRESS® 400 mg 2x/dia N = 281		Efavirenz 600 mg q.h.s.à noite, ao deitar-se N = 282	
	Média Basal	Alteração em relação ao Período Basal na Semana 144	Média Basal	Alteração em relação ao Período Basal na Semana 144
		Varição Média (95% CI)†		Varição Média (95% CI)†
Colesterol Total (mg/dL)‡	159,5	12,5 (8,2, 16,8)	155,5	39,2 (34,2, 44,1)
Colesterol HDL (mg/dL)‡	38,4	4,5 (3,3; 5,6)	37,9	10,5 (9,0; 12,0)
Colesterol LDL(mg/dL)‡	97,0	7,5 (3,8, 11,2)	92,0	22,3 (18,2, 26,5)
Triglicérides (mg/dL)‡	125,9	1,3 (-9,8, 12,4)	138,8	34,8 (15,6, 54,0) 45,2 (16,8; 73,7)
Total: taxa HDL-C	4,4	-0,2 (-0,3; -0,1)	4,4	0 (-0,2; 0,2)

Não-HDL-C (mg/dL)	121,0	7,9 (3,9, 11,9)	117,8	28,7 (23,8, 33,6)
-------------------	-------	-----------------	-------	-------------------

*Os ICs 95% intra-grupos foram baseados na distribuição t.
 ‡Testes laboratoriais em jejum (não randômico) na 144ª semana
 Notas:
 ISENTRESS® e efavirenz foram administrados com entricitabina (+) tenofovir.
 N = Número de pacientes no grupo de tratamento. A análise está baseada em todos os dados disponíveis.
 P≤0.001 para comparação de ISENTRESS® vs. efavirenz exceto Total: taxa HDL-C (p-valor=0,061) e triglicérides (valor de p=0,004).
 Last Obs. Carry Forward (LOCF) conceito é aplicado para dados faltantes quando estas faltas devem-se a lipídios aumentados (ex. uso de terapia de resgate).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica e nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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 tenofovir 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 1.0029.0173

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

Registrado e importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
 Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP
 CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Brasil

MSD On Line 0800-0122232

e-mail: online@merck.com

www.msdonline.com.br

Fabricado por:

MSD Internacional GmbH (Singapore Branch), Cingapura

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme B.V., Haarlem, Holanda

Venda Sob Prescrição Médica – Só Pode ser Vendido com Retenção da Receita.

ISENTRESS_BU 09_052012_VPS_PT



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

[illegible]