

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### 1. INDICACIONES Y USO

ISENTRESS<sup>1</sup> en combinación con otros agentes antirretrovirales está indicado para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos con exposición a tratamiento previo, que presentan evidencia de replicación viral y cepas del VIH-1 resistentes a múltiples agentes antirretrovirales.

Esta indicación se basa en análisis de niveles plasmáticos de ARN de VIH-1 en dos estudios de hasta 24 semanas controlados de ISENTRESS. Estos estudios fueron llevados a cabo en adultos clínicamente avanzados que ya se habían sometido a tratamiento con tres clases de antirretrovirales (NNRTI-inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, NRTI - inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa y PI – inhibidores de la proteasa).

El uso de otros agentes activos con ISENTRESS se asocia a una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ISENTRESS en pacientes nunca tratados anteriormente o en los pacientes pediátricos.

No existen resultados de estudios que demuestren el efecto de ISENTRESS en la progresión clínica de la infección por VIH-1.

### 2. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

#### 2.1. Información sobre dosis

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosis de ISENTRESS es de 400 mg administrados oralmente, dos veces al día con o sin alimentos.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

Comprimidos recubiertos de forma oval de 400 mg, de color rosa, con “227” marcado en un lado.

### 4. CONTRAINDICACIONES

Ninguna

### 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1. Síndrome de Reconstitución Inmune

Durante la fase inicial del tratamiento, los pacientes que responden a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria debida a infecciones oportunistas residuales o indolentes (tal como Complejo *Micobacterium Avium*, complejo citomegalo-virus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, tuberculosis por *Micobacterium*, o reactivación del virus varicela-zoster), que pueden necesitar evaluación y tratamiento adicionales.

<sup>1</sup> Marca registrada de MERCK & CO., Inc.  
COPYRIGHT ©2007 MERCK & CO., Inc.  
Todos los derechos reservados

## 5.2. Interacciones con otros medicamentos

Se debe tomar precauciones al coadministrar ISENTRESS con otros inductores potentes de la uridin difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ej., rifampina) debido a que se reducen las concentraciones plasmáticas de raltegravir [Véase *Interacciones con otros medicamentos*].

## 6. REACCIONES ADVERSAS

### 6.1 Experiencia de ensayos clínicos.

Debido a que los ensayos clínicos son llevados a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

#### Estudios en sujetos con exposición a tratamiento previo

La evaluación de seguridad de ISENTRESS en sujetos con exposición a tratamiento previo se basa en datos de seguridad combinados de los estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 (Protocolos 018 y 019), y el estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, de rango de dosis (Protocolo 005) en sujetos adultos con experiencia de tratamiento antirretroviral previo, infectados por VIH-1, que usaron la dosis recomendada de 400 mg de ISENTRESS dos veces al día en combinación con una terapia de respaldo optimizada (TRO) en 507 sujetos, en comparación con 282 sujetos que tomaron placebo en combinación con TRO. Durante el tratamiento doble ciego, el seguimiento total fue de 332.2 pacientes-años en el grupo de 400 mg dos veces al día de ISENTRESS y 150.2 pacientes-años en el grupo de placebo.

Las experiencias adversas reportadas más comúnmente (>10%) de cualquier intensidad, independientemente de la relación de causalidad con el medicamento, en sujetos en el grupo de tratamiento con ISENTRESS y TRO, en comparación con placebo y TRO se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1: Porcentaje de Sujetos con Reacciones Adversas Reportadas Más Comúnmente (>10%) de Cualquier Severidad e Independientemente de la Causalidad con el Medicamento en Sujetos Adultos con Exposición a tratamiento previo**

| Grupo de órganos y sistemas, Reacciones Adversas                      | Estudios aleatorizados P005, P018 y P019                                |   |
|---|---|---|
|   | 400 mg de ISENTRESS dos veces por día + TRO (n = 507) <sup>†</sup><br>% | Placebo + TRO (n = 282) <sup>†</sup><br>% |
| <b>Desórdenes Gastrointestinales</b>                                  |   |   |
| Diarrea   | 16.6  | 19.5                                      |
| Náusea  | 9.9   | 14.2                                      |
| <b>Desórdenes del Sistema nervioso</b>                                |   |   |
| Dolor de cabeza   | 9.7   | 11.7                                      |
| <b>Desórdenes generales y Condiciones del Sitio de Administración</b> |   |   |
| Pirexia   | 4.9   | 10.3                                      |

\*La intensidad es definida de esta forma: leve (percepción del signo o síntoma, pero se tolera fácilmente); Moderada (malestar suficiente para causar interferencia con la actividad habitual); Grave (incapacitante, que no deja trabajar ni llevar a cabo la actividad habitual).

<sup>†</sup>n= cantidad total de sujetos por grupo de tratamiento.

Las reacciones clínicas adversas que se indican abajo fueron consideradas por los investigadores de intensidad moderada a grave y relacionadas por causalidad con cualquiera de los fármacos del tratamiento combinado (ISENTRESS/placebo solo o combinado con TRO, u TRO solo):

Reacciones Adversas Comunes

Las reacciones clínicas adversas relacionadas con el fármaco de intensidad moderada a severa que ocurrieron en el  $\geq 2\%$  de los sujetos tratados con ISENTRESS + TRO, son presentadas en la Tabla 2.

**Tabla 2: Porcentaje de Sujetos con Reacciones Adversas Relacionadas con el Fármaco\* de Intensidad† Moderada a Grave que Ocurrieron en  $\geq 2\%$  de Sujetos Adultos con Exposición a Tratamiento Previo**

| Grupo de órganos y sistemas, Reacciones Adversas | Estudios aleatorizados P005, P018 y P019                |                            |
|--|---|----------------------------|
|  | 400 mg de ISENTRESS dos veces al día + TRO (n = 507)† % | Placebo + TRO (n = 282)† % |
| <b>Desórdenes Gastrointestinales</b>             |   |                            |
| Diarrea  | 3.7   | 4.6                        |
| Náusea   | 2.2   | 3.2                        |
| <b>Desórdenes del sistema nervioso</b>           |   |                            |
| Dolor de cabeza                                  | 2.4   | 1.4                        |

\*Incluye reacciones adversas al menos, posible, probable, o muy probablemente relacionadas con el fármaco.

†Las intensidades son definidas como sigue: leve (percepción del signo o síntoma, pero se tolera fácilmente); Moderada (malestar suficiente para causar interferencia con la actividad habitual); Grave (incapacitante, que no deja trabajar ni llevar a cabo la actividad habitual).

Reacciones Adversas Menos Comunes

A continuación se indican, por Grupo de Órganos y Sistemas, las reacciones adversas relacionadas con el fármaco que ocurrieron en al menos 1%, pero en menos del 2% de sujetos con exposición a tratamiento previo (n=507) que recibieron ISENTRESS + TRO y de intensidad moderada (malestar suficiente para causar interferencia con la actividad habitual) a grave (incapacitante, sin poder trabajar o llevar a cabo la actividad habitual):

*Desórdenes Gastrointestinales:* dolor abdominal, vómito

*Desórdenes Generales y Condiciones del Sitio de Administración:* astenia, fatiga

*Desórdenes del Sistema Nervioso:* mareos

*Desórdenes de la Piel y del Tejido Subcutáneo:* lipodistrofia adquirida

Discontinuaciones

En los análisis combinados de los estudios P005, P018 y P019, la tasa de discontinuaciones de la terapia debido a reacciones adversas fue de 2.0% en sujetos que recibían ISENTRESS + TRO y 1.4% en sujetos que recibían placebo + TRO.

Eventos Severos

Relacionados con el Fármaco

Las siguientes reacciones adversas graves relacionadas con el fármaco fueron reportadas durante los estudios clínicos P005, P018 y P019: hipersensibilidad (la hipersensibilidad fue reportada en dos sujetos con ISENTRESS; la terapia fue interrumpida y tras la reintroducción del fármaco, los sujetos pudieron retomar el tratamiento), anemia, neutropenia, infarto al miocardio, gastritis, hepatitis, herpes simple, nefropatía tóxica, insuficiencia renal, insuficiencia renal crónica y necrosis tubular renal.

Sin relación con el Fármaco

Se reportaron cánceres en sujetos con exposición a tratamiento previo que empezaron a recibir ISENTRESS con TRO; en varios casos fue recurrente. El tipo y la tasa de cánceres específicos fueron los previstos en una población altamente inmunodeprimida (varios tenían recuento de linfocitos CD4 + inferiores a 50 células/mm<sup>3</sup> y la mayoría tenía diagnóstico previo de SIDA). Entre los tipos de cáncer figuraron el sarcoma de Kaposi, linfoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma hepatocelular y cáncer anal. La mayoría de los sujetos presentaban otros factores de riesgo para el cáncer, incluyendo el consumo de tabaco, infección por el virus de papiloma e infección activa por virus de hepatitis B

activo. No se sabe si estos diagnósticos de cánceres estaban relacionados con el uso de ISENTRESS.

Se observaron alteraciones de laboratorio de la creatina quinasa de grado 2-4 en sujetos tratados con ISENTRESS (véase Tabla 3). Se reportaron miopatía y rabdomiólisis; sin embargo, no se conoce la relación de ISENTRESS con estos eventos. Se debe usar con precaución en los pacientes que presentan riesgo aumentado de miopatía y rabdomiolisis, como aquellos que reciben medicación concomitante que se sabe causan estas condiciones.

#### Pacientes con Condiciones Coexistentes

##### *Pacientes Coinfectados por el Virus de Hepatitis B y/o Hepatitis C*

En los estudios clínicos, P018 y P019, se les permitió el ingreso a sujetos con coinfección crónica del virus (pero no aguda), activa por virus hepatitis B y/o C (N = 113/699 o 16.2%), siempre que las pruebas de función hepática basales no superaran 5 veces el límite superior normal (ULN). Las tasas de las alteraciones AST y ALT fueron levemente superiores en el subgrupo de sujetos con coinfección del virus de hepatitis B y/o C en los dos grupos de tratamiento. Por lo general, el perfil de seguridad de ISENTRESS en sujetos con coinfección del virus de hepatitis B y/o C fue similar al perfil de los sujetos sin la coinfección del virus de Hepatitis B y/o C. Las alteraciones de laboratorio de grado 2 o superiores, que representan un empeoramiento de la línea base de AST, ALT o bilirrubina total, ocurrieron en 26%, 27% y 12%, respectivamente, de sujetos coinfectados tratados con raltegravir, en comparación con 9%, 8% y 7% de todos los otros sujetos tratados con raltegravir.

#### Alteraciones de Laboratorio

En la Tabla 3 se presentan los porcentajes de sujetos adultos tratados con 400 mg de ISENTRESS dos veces al día en los estudios P005, P018 y P019 con seleccionadas alteraciones de laboratorio de grado 2 a 4 que representan un empeoramiento con respecto al basal.

**Tabla 3: Alteraciones de laboratorio Seleccionadas Grado 2 a 4 Reportadas en Sujetos con Exposición a Tratamiento Previo**

| Termino preferido de Parámetro de Laboratorio (Unidad)       | de Limite    | Estudios Aleatorizados P005, P018 y P019             |                         |
|--|--------------|--|-------------------------|
|  |              | 400 mg de ISENTRESS dos veces al día + TRO (N = 507) | Placebo + TRO (N = 282) |
| <b>Hematología</b>   |              |  |                         |
| Recuento absoluto de Neutrófilos (10 <sup>3</sup> /μL)       |              |  |                         |
| Grado 2  | 0.75 – 0.999 | 3.7%   | 7.4%                    |
| Grado 3  | 0.50 – 0.749 | 2.4%   | 2.5%                    |
| Grado 4  | <0.50        | 1.0%   | 1.1%                    |
| Hemoglobina (gm/dL)  |              |  |                         |
| Grado 2  | 7.5 – 8.4    | 1.0%   | 2.8%                    |
| Grado 3  | 6.5 – 7.4    | 1.0%   | 0.4%                    |
| Grado 4  | <6.5         | 0.0%   | 0.0%                    |
| Recuento de Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μL)                  |              |  |                         |
| Grado 2  | 50 – 99.999  | 3.7%   | 5.7%                    |
| Grado 3  | 25 – 49.999  | 0.4%   | 0.4%                    |
| Grado 4  | <25          | 0.8%   | 0.4%                    |
| <b>Análisis Químico Sanguínea</b>                            |              |  |                         |
| Prueba (mg/dL) de glucosa sérica en ayunas (no aleatorizado) |              |  |                         |
| Grado 2  | 126 - 250    | 9.3%   | 6.8%                    |
| Grado 3  | 251 – 500    | 1.4%   | 1.4%                    |
| Grado 4  | >500         | 0.0%   | 0.0%                    |

|                                      |                   |      |      |
|--------------------------------------|-------------------|------|------|
| Bilirrubina sérica total             |                   |      |      |
| Grado 2                              | 1.6 – 2.5 x ULN   | 5.3% | 6.7% |
| Grado 3                              | 2.6 – 5.0 x ULN   | 3.2% | 2.5% |
| Grado 4                              | >5.0 x ULN        | 0.8% | 0.0% |
| Aspartato Aminotransferasa sérica    |                   |      |      |
| Grado 2                              | 2.6 – 5.0 x ULN   | 9.1% | 5.7% |
| Grado 3                              | 5.1 – 10.0 x ULN  | 2.2% | 2.1% |
| Grado 4                              | >10.0 x ULN       | 0.4% | 0.7% |
| Alanina Aminotransferasa sérica      |                   |      |      |
| Grado 2                              | 2.6 – 5.0 x ULN   | 6.9% | 7.8% |
| Grado 3                              | 5.1 – 10.0 x ULN  | 3.0% | 1.4% |
| Grado 4                              | >10.0 x ULN       | 0.6% | 1.1% |
| Fosfatasa alcalina sérica            |                   |      |      |
| Grado 2                              | 2.6 – 5.0 x ULN   | 2.0% | 0.4% |
| Grado 3                              | 5.1 – 10.0 x ULN  | 0.4% | 1.1% |
| Grado 4                              | >10.0 x ULN       | 0.4% | 0.4% |
| Prueba de amilasa pancreática sérica |                   |      |      |
| Grado 2                              | 1.6 – 2.0 x ULN   | 1.4% | 0.7% |
| Grado 3                              | 2.1 – 5.0 x ULN   | 3.6% | 2.1% |
| Grado 4                              | >5.0 x ULN        | 0.2% | 0.0% |
| Prueba de lipasa sérica              |                   |      |      |
| Grado 2                              | 1.6 – 3.0 x ULN   | 3.4% | 1.8% |
| Grado 3                              | 3.1 – 5.0 x ULN   | 0.6% | 0.4% |
| Grado 4                              | >5.0 x ULN        | 0.2% | 0.0% |
| Creatina quinasa sérica              |                   |      |      |
| Grado 2                              | 6.0 – 9.9 x ULN   | 2.2% | 1.4% |
| Grado 3                              | 10.0 – 19.9 x ULN | 2.4% | 1.8% |
| Grado 4                              | ≥ 20.0 x ULN      | 2.2% | 0.7% |

ULN = Limite superior normal

## 7. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

### 7.1. Efecto de Raltegravir en la Farmacocinética de Otros Agentes

Raltegravir no inhibe ( $IC_{50} > 100 \mu M$ ) a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A *in vitro*. Además, raltegravir *in vitro* no indujo a CYP3A4. Un estudio de interacción de medicamento de midazolam confirmó la baja propensión de raltegravir para alterar la farmacocinética de agentes metabolizados por CYP3A4 *in vivo*, demostrando ello una falta de efecto de raltegravir en la farmacocinética de midazolam, un sustrato sensible del CYP3A4. De manera similar, raltegravir no es un inhibidor ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) de las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) probadas (UGT1A1, UGT2B7), y raltegravir no inhibe el transporte mediado por la glicoproteína P. En base a estos datos, no se espera que ISENTRESS afecte la farmacocinética de fármacos que son sustratos de estas enzimas o de la glicoproteína P (ej. Inhibidores de la proteasa, NNRTI, metadona, analgésicos opioides, estatinas, antimicóticos azoles, inhibidores de la bomba de protones, anticonceptivos orales, y medicamentos contra la disfunción eréctil).

En estudios de interacción de medicamento, raltegravir no tuvo un efecto de importancia clínica sobre la farmacocinética de los siguientes: lamivudina, tenofovir.

## **7.2. Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Raltegravir**

Raltegravir no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 (CYP). Sobre la base de estudios *in vivo* e *in vitro*, raltegravir es eliminado principalmente por vía metabólica mediante glucuronidación mediada por UGT1A1. Rifampina, un potente inductor de UGT1A1, reduce las concentraciones plasmáticas de ISENTRESS. Por eso, es necesario tener precaución cuando se coadministra ISENTRESS con rifampina u otros inductores potentes de UGT1A1 [véase *Advertencias y Precauciones* (5.2)]. No se conoce el impacto de otros inductores de enzimas metabolizadoras de fármaco, tal como fenitoína y fenobarbital, sobre UGT1A1. Se pueden usar otros inductores menos potentes (por ej. efavirenz, nevirapina, rifabutina, yerba de San Juan) con la dosis recomendada de ISENTRESS.

De forma similar a la rifampina, tipranavir/ritonavir reduce las concentraciones plasmáticas de ISENTRESS. Sin embargo, alrededor de 100 sujetos recibieron raltegravir en combinación con tipranavir/ritonavir en los Protocolos 018 y 019. En este subgrupo, se observó una eficacia comparable a la de los sujetos que no recibieron tipranavir/ritonavir. Sobre la base de estos datos, se puede coadministrar tipranavir/ritonavir con ISENTRESS, sin ajuste de dosis de ISENTRESS.

Atazanavir, un inhibidor potente de UGT1A1, y atazanavir/ritonavir aumentan las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Sin embargo, el uso concomitante de ISENTRESS y atazanavir/ritonavir no resultó en una señal de seguridad única en el Protocolo 005 y los Protocolos 018 y 019. En base a estos datos, atazanavir/ritonavir pueden ser coadministrados con ISENTRESS, sin ajuste de dosis de ISENTRESS.

La coadministración de ISENTRESS con otros fármacos que inhiben la UGT1A1 puede aumentar los niveles plasmáticos de raltegravir.

## **8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1. Embarazo**

Se debe usar ISENTRESS durante el embarazo solo cuando el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Además, no hubo estudios farmacocinéticos realizados en pacientes embarazadas.

Fueron llevados a cabo estudios de toxicidad de desarrollo en conejos (con dosis orales de hasta 1000 mg/kg/día) y ratas (con dosis orales de hasta 600 mg/kg/día). El estudio de toxicidad reproductiva en ratas fue llevado a cabo con evaluación pre, peri y postnatal. Las dosis más altas en estos estudios produjeron exposiciones sistémicas en estas especies, aproximadamente de 3 a 4 veces superiores de la dosis recomendada para humanos. Tanto en conejos como en ratas, no se observaron efectos relacionados con el tratamiento sobre la supervivencia embrionaria/fetal o el peso fetal. Además, en los conejos no se observaron cambios externos, viscerales o en el esqueleto relacionados con el tratamiento. Sin embargo, hubo aumento en la incidencia de costillas supernumerarias entre las ratas tratadas con dosis de 600 mg/kg/día (una exposición de aproximadamente 3 veces superior a la dosis recomendada para los humanos).

La transferencia placentaria del fármaco fue demostrada tanto en los conejos como en ratas. Con una dosis maternal de 600 mg/kg/día en ratas, las concentraciones medias del fármaco en el plasma fetal fueron de aproximadamente 1.5 a 2.5 veces superiores que en el plasma materno a 1 hora y 24 horas post-dosis respectivamente. Las concentraciones medias del fármaco en el plasma fetal fueron de aproximadamente el 2% de la concentración media maternal a 1 hora y 24 horas post-dosis con una dosis maternal de 1000 mg/kg/día en los conejos.

## **8.2. Lactancia**

No se aconseja la lactancia durante el uso de ISENTRESS. Además, se recomienda que las madres infectadas por VIH no amamenten a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión postnatal del VIH.

No se sabe si raltegravir es secretado en la leche humana. Sin embargo, raltegravir es excretado en la leche de las ratas lactantes. Las concentraciones medias del fármaco en la leche fueron aproximadamente 3 veces superiores a las del plasma materno, con una dosis materna de 600 mg/kg/día en ratas. No hubo efectos en las crías de las ratas que se atribuyeron a la exposición de ISENTRESS a través de la leche.

## **8.3. Uso Pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ISENTRESS en los pacientes pediátricos menores de 16 años.

## **8.4. Uso Geriátrico**

Los estudios clínicos de ISENTRESS no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 años o mayores para poder determinar si responden de forma distinta que los sujetos más jóvenes. No se han identificado diferencias en las respuestas entre jóvenes y personas mayores en otras experiencias clínicas reportadas. Por lo general, la dosis para un sujeto mayor debería ser elegida con cautela, debido a la mayor frecuencia de disminución en la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otra terapia.

## **8.5. Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática**

No se observaron diferencias farmacocinéticas importantes entre los sujetos con insuficiencia hepática moderada y los sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática severa sobre la farmacocinética de raltegravir.

## **8.6. Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal**

No se observaron diferencias farmacocinéticas importantes entre los sujetos con insuficiencia renal severa y los sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosis.

# **9. SOBREDOSIFICACIÓN**

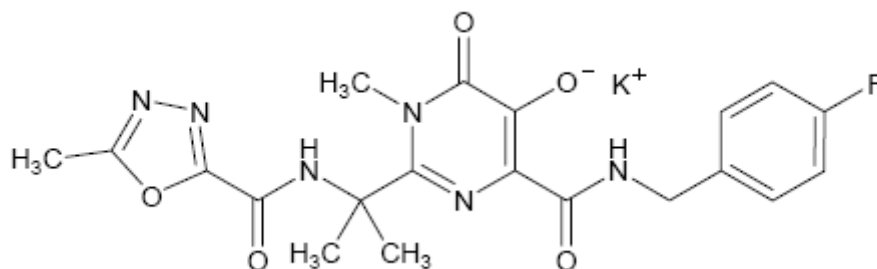
No hay ninguna información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de ISENTRESS. Se estudiaron dosis tan altas como 1600 mg en dosis única y dosis múltiples de 800 mg dos veces al día en voluntarios sanos sin evidencia de toxicidad. Dosis ocasionales de hasta 1800 mg por día fueron tomadas en los estudio P005/P018 & P019, sin ninguna evidencia de toxicidad.

En el caso de una sobredosis, es aconsejable emplear las medidas de apoyo estándar, por ejemplo, remover el material no absorbido del tracto gastrointestinal, monitoreo clínico (incluyendo la toma de un electrocardiograma), y establecer una terapia de soporte si es necesario. No se conoce hasta que punto ISENTRESS sea dializable.

## 10. DESCRIPCIÓN

ISENTRESS contiene raltegravir potásico, un inhibidor de la transferencia de cadena de la integrasa del VIH. El nombre químico para raltegravir potásico es sal monopotásica de N-[(4-Fluorofenil) metil]-1,6-dihidro-5-hidroxi-1-metil-2-[1-metil-1-[(5-metil-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)carbonil]amino]etil]-6-oxo-4-pirimidinecarboxamida.

La fórmula empírica es  $C_{20}H_{20}FKN_6O_5$  y el peso molecular es 482.51. La fórmula estructural es:



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

Cada comprimido recubierto de ISENTRESS para administración oral contiene 434.4 mg de raltegravir potásico (como sal), equivalente a 400 mg de raltegravir (fenol libre) y los siguientes ingredientes inactivos:

celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, fosfato de calcio dibásico anhidro, hipromelosa 2208, poloxámero 407 (contiene 0.01% de hidroxitolueno butilato como antioxidante), estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio. Además, la película de recubrimiento contiene los siguientes excipientes: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro.

## 11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 11.1 Mecanismo de Acción

Raltegravir es un medicamento antiviral VIH-1. [ver Farmacología Clínica (11.4)].

### 11.2 Farmacodinámica

En un estudio de monoterapia, raltegravir (400 mg dos veces al día) demostró una rápida actividad antiviral con una reducción significativa de la carga viral de 1.66  $\log_{10}$  copias/mL por 10 días.

En el protocolo 005 y los protocolos 018 y 019, las respuestas antivirales fueron similares entre los sujetos sin importar la dosis.

#### Efectos en el Electrocardiograma

En un estudio cruzado, randomizado, placebo controlado, a 31 sujetos sanos se les administró una sola dosis oral supra-terapéutica de raltegravir 1600 mg y placebo. El pico de concentraciones plasmáticas de raltegravir fue aproximadamente 4 veces mayor que el pico de las concentraciones luego de una dosis de 400 mg. ISENTRESS no parece prolongar el intervalo QTc durante 12 horas post dosis. Después de ajustar la línea base y placebo, el cambio en la media máxima QTc fue -0.4 mseg (IC del 95% 1 cola > 3.1 mseg).

### **11.3 Farmacocinética**

#### Absorción

Raltegravir es absorbido con una  $T_{m\acute{a}x}$  post dosis de aproximadamente 3 horas en ayunas. El AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  de la dosis de raltegravir aumenta proporcionalmente sobre el rango de dosis de 100 mg a 1600 mg. La  $C_{12hr}$  de la dosis de raltegravir aumentó proporcionalmente la dosis sobre el rango de dosis de 100 a 800 mg y aumentó ligeramente menos que proporcionalmente la dosis sobre el rango de dosis de 100 mg a 1600 mg. Con una dosis de 2 veces al día, el estado de equilibrio es alcanzado aproximadamente dentro de los 2 primeros días de administrada la dosis. Hubo una leve a nula acumulación en el AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ . El rango promedio de acumulación para  $C_{12hr}$  varió en aproximadamente 1.2 a 1.6.

La biodisponibilidad absoluta de raltegravir no ha sido establecida.

En sujetos que recibieron 400 mg solo dos veces al día, las exposiciones al medicamento raltegravir fueron caracterizadas por una media geométrica  $AUC_{0-12hr}$  de  $14.3\mu M\cdot hr$  y  $C_{12hr}$  de 142 nM.

Se observó una considerable variabilidad en la farmacocinética de raltegravir. Para lo observado en los Protocolos 018 y 019 para  $C_{12hr}$ , el coeficiente de variación (CV) para la variabilidad inter-sujeto = 212% y el CV para la variabilidad intra-sujeto = 122%.

#### Efecto de los Alimentos en la Absorción Oral

ISENTRESS puede ser administrado con o sin alimentos. La administración de raltegravir después de una comida rica en grasas aumenta el AUC de raltegravir en aproximadamente 19%. Una comida rica en grasas disminuye el rango de absorción resultando en una disminución de aproximadamente 34% en  $C_{m\acute{a}x}$ , un aumento de 8.5 veces en  $C_{12hr}$ , y una demora en  $T_{m\acute{a}x}$  después de una sola dosis de 400 mg. No se conoce el efecto del consumo de una variedad de tipos de alimentos en la farmacocinética en el estado de equilibrio. Raltegravir fue administrado con o sin alimentos en los principales estudios de seguridad y eficacia en sujetos con VIH-1 positivo.

#### Distribución

Raltegravir se une aproximadamente en un 83% a las proteínas plasmáticas humanas sobre el rango de concentración de 2 a 10  $\mu M$ .

#### Metabolismo y Excreción

La vida media terminal aparente de raltegravir es de aproximadamente 9 horas, con una vida media fase- $\alpha$  más corta (~1 hora) contando para la mayor parte del AUC. Luego de la administración de una dosis oral radiomarcada de raltegravir, un 51 y 32% de la dosis aproximadamente fue excretada en las heces y orina, respectivamente. En las heces, solo raltegravir estuvo presente, la mayoría de lo cual probablemente derive de la hidrólisis de raltegravir glucuronido secretado en la bilis como se observa en las especies preclínicas. Dos componentes, llamados raltegravir y raltegravir glucuronido, fueron detectadas en la orina y representan el 9 y 23% aproximadamente de la dosis, respectivamente. La principal entidad circulante fue raltegravir y representó un 70% aproximadamente de la radioactividad total; la radioactividad restante en el plasma fue representada por raltegravir glucuronido. Estudios que usaron inhibidores químicos isoforma selectivos y el cADN expresado UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) muestran que la UGT1A1 es la principal enzima responsable de la formación de raltegravir glucuronido. De este modo, los datos indican que el principal mecanismo de depuración de raltegravir en humanos es la glucuronidación mediada por UGT1A1.

#### Poblaciones Especiales

##### Pediátricos

No se ha establecido la farmacocinética de raltegravir en pacientes pediátricos.

##### Edad

Los efectos de la edad en la farmacocinética de raltegravir fueron evaluados en un análisis compuesto. No es necesario un ajuste de la dosis.

##### Raza

Los efectos de la raza en la farmacocinética de raltegravir fueron evaluados en un análisis compuesto. No es necesario un ajuste de la dosis.

##### Género

Se desarrolló un estudio de la farmacocinética de raltegravir en mujeres y hombres jóvenes sanos. Adicionalmente, el efecto del género fue evaluado en un análisis compuesto de datos de la farmacocinética de 103 sujetos sanos y 28 sujetos infectados con VIH-1 que recibieron monoterapia con raltegravir administrado en ayunas. No es necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia Hepática

Raltegravir es eliminado principalmente por la glucuronidación en el hígado. Un estudio en la farmacocinética de raltegravir se desarrolló en sujetos con una insuficiencia hepática moderada. Adicionalmente, la insuficiencia hepática fue evaluada en un análisis farmacocinético compuesto. No hubo diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia hepática moderada y sujetos sanos. No es necesario un ajuste en la dosis para pacientes con insuficiencia hepática media a moderada. No ha sido estudiado el efecto en la farmacocinética de raltegravir en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia Renal

La depuración renal del medicamento inalterado es una menor vía de eliminación. Un estudio en la farmacocinética de raltegravir se desarrolló en sujetos con insuficiencia renal severa. Adicionalmente, la insuficiencia renal fue evaluada en un análisis farmacocinético compuesto. No hubo diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia renal severa y sujetos sanos. No se requiere un ajuste de la dosis. Debido a que se desconoce el grado en que ISENTRESS puede ser dializable, se debe evitar una dosis antes de una sesión de diálisis.

Polimorfismo UGT1A1

Los datos actualmente disponibles no son suficientes para determinar el impacto del polimorfismo UGT1A1 en la farmacocinética de raltegravir.

Interacciones con Otros Medicamentos

**Tabla 4 Efecto de Otros de Agentes en la Farmacocinética de Raltegravir**

| Droga Coadministrada | Droga Coadministrada Dosis/Dosificación | Raltegravir Dosis/Dosificación | Rango (Intervalo de Confianza 90%) de los parámetros farmacocinéticos de raltegravir con/sin la coadministración de droga Sin efecto=1.00 |                      |                      |                      |
|----------------------|---|--------------------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|
|                      |   |                                | n   | C <sub>máx</sub>     | AUC                  | C <sub>min</sub>     |
| atazanavir           | 400 mg diarios                          | Una sola dosis de 100 mg       | 10  | 1.53<br>(1.11, 2.12) | 1.72<br>(1.47, 2.02) | 1.95<br>(1.30, 2.92) |
| atazanavir/ritonavir | 300 mg/100 mg diarios                   | 400 mg dos veces al día        | 10  | 1.24<br>(0.87, 1.77) | 1.41<br>(1.12, 1.78) | 1.77<br>(1.39, 2.25) |
| efavirenz            | 600 mg diarios                          | Una sola dosis de 400 mg       | 9   | 0.64<br>(0.41, 0.98) | 0.64<br>(0.52, 0.80) | 0.79<br>(0.49, 1.28) |
| rifampicina          | 600 mg diarios                          | Una sola dosis de 400 mg       | 9   | 0.62<br>(0.37, 1.04) | 0.60<br>(0.39, 0.91) | 0.39<br>(0.30, 0.51) |
| ritonavir            | 100 mg dos veces al día                 | Una sola dosis de 400 mg       | 10  | 0.76<br>(0.55, 1.04) | 0.84<br>(0.70, 1.01) | 0.99<br>(0.70, 1.40) |
| tenofovir            | 300 mg diarios                          | 400 mg dos veces al día        | 9   | 1.64<br>(1.16, 2.32) | 1.49<br>(1.15, 1.94) | 1.03<br>(0.73, 1.45) |
| tipranavir/ritonavir | 500 mg/200 mg dos veces al día          | 400 g dos veces al día         | 15<br>(14 por C <sub>min</sub> )  | 0.82<br>(0.46, 1.46) | 0.76<br>(0.49, 1.19) | 0.45<br>(0.31, 0.66) |

**11.4 Microbiología**

Mecanismo de Acción

Raltegravir inhibe la actividad catalítica del VIH-1 integrasa, que codifica la enzima que es requerida para la replicación viral. La inhibición de la integrasa previene la inserción covalente, o integración, del

ADN VIH-1 lineal no integrado dentro del genoma de células huésped previniendo la formación del provirus VIH-1. El provirus se requiere para dirigir la producción del virus progenie, por lo que la inhibición de la integración previene la propagación de la infección viral. Raltegravir no inhibe significativamente las fosforiltransferasas humanas incluyendo las ADN polimerasas  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\gamma$ .

Actividad Antiviral en el Cultivo Celular

Raltegravir a concentraciones de  $31 \pm 20$  nM resultó en un 95% de inhibición (EC95) de propagación viral (relativo a cultivos no tratados de virus infectados) en humanos de cultivos de células T-linfoide infectado con líneas celulares adaptadas de VIH-1 variante H9IIIB. Además, raltegravir a concentraciones de 6 a 50 nM resultó en un 95% de inhibición de la propagación viral en cultivos de células mononucleares sanguíneas periféricas humanas mitogénicas – activadas infectadas con diversos aislados clínicos primarios de VIH-1, incluyendo aislados resistentes a inhibidores de la transcriptasa reversa y a inhibidores de proteasa. Raltegravir además inhibió la replicación de un aislado de VIH-2 cuando este se probó en células CEMx174 (valor  $EC_{95}$ = 6nM). Adicionalmente a una actividad antiretroviral sinérgica que se observó cuando las células T linfoides infectadas con la variante del VIH-1 H9IIIB fueron incubadas con raltegravir en combinación con inhibidores de la transcriptasa reversa no – nucleósidos (delavirdina, efavirenz o nevirapina); inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina); inhibidores de proteasa (amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir); o el inhibidor de entrada enfuvirtida.

Resistencia

Las mutaciones observadas en la secuencia de codificación de la integrasa del VIH-1 que contribuyeron a la resistencia de raltegravir (evolución ya sea en cultivos celulares o en pacientes tratados con raltegravir) generalmente incluyeron una sustitución de aminoácidos ya sea en Q148 (que cambió a H, K, o R) o en N155 (cambió a H) más uno o más sustituciones adicionales (por ej. L74M/R, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, H183P, Y226D/F/H, S230R y D232N). Las sustituciones de aminoácidos en Y143C/H/R es otra vía para la resistencia de raltegravir.

## 12. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 12.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones de la Fertilidad

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo (2 años) de raltegravir en roedores están actualmente en curso. Ninguna evidencia de mutagenicidad o genotoxicidad se observó en las pruebas de mutagénesis microbial *in vitro* (Ames), ensayos de elución *in vitro* para rotura de ADN y estudios de aberración cromosomal *in vivo*.

Ningún efecto en la fertilidad fue visto en ratas hembras y machos con dosis de hasta 600 mg/kg/diarios los cuales resultan en unas 3 veces sobre la dosis de exposición humana recomendada.

## 13. DISPONIBILIDAD Y CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

ISENTRESS está disponible en frascos conteniendo 60 comprimidos.

Almacenar a no más de 30°C.

### Fabricado en Estados Unidos por:

MERCK & CO., INC.,  
2778 South East Side Highway  
Elkton, Virginia 22827