



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO (DCI)

RALTEGRAVIR

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de acción directa

Código ATC: J05AX.08

3.1. Farmacodinamia

El raltegravir es un agente antirretroviral sintético inhibidor de la integrasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), enzima codificada por el VIH y de cuya actividad depende la inserción covalente o integración del ADN viral al genoma de la célula huésped; proceso previo y necesario para la producción de nuevas partículas virales. Al inhibir la enzima e impedir con ello la transferencia del material genético viral, el raltegravir evita la replicación del VIH y la consecuente propagación de la infección.

Ha demostrado eficacia en infecciones clínicas contra el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y alguna actividad *in vitro* contra el tipo 2 (VIH-2).

Se formula como raltegravir potásico en Tabletas recubiertas de 400 mg (para uso en adultos) y Tabletas masticables de 25 y 100 mg (para uso en niños).

3.2. Farmacocinética

Tras su administración por vía oral el raltegravir se absorbe en el tubo digestivo y genera concentraciones séricas pico en aproximadamente 3 horas que alcanzan el estado estable a los 2 días con la dosificación continua. Aunque su biodisponibilidad absoluta no ha sido establecida, los estudios comparativos entre formulaciones en voluntarios sanos revelan que es mayor con las tabletas masticables que con las tabletas recubiertas (no son bioequivalentes). Las variaciones en su absorción gastrointestinal causadas por la co-administración con alimentos (independientemente de la formulación) carecen de importancia clínica.

Se une a proteínas plasmáticas en un 83%. Atraviesa la placenta y en animales de experimentación se distribuye en la leche materna, pero se desconoce si ocurre lo mismo en humanos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se metaboliza en el hígado por glucuronidación mediada, principalmente, por la uridina difosfato-glucuronosiltransferasa-1A1 (UGT1A1). Se excreta en un 32% por la orina como raltegravir y raltegravir-glucurónido y en un 51% con las heces sólo como raltegravir (presumiblemente resultante de la hidrólisis del raltegravir-glucurónido secretado en la bilis). Exhibe una vida media de eliminación terminal de 9 horas.

En pacientes con insuficiencia renal, incluso grave, o con disfunción hepática leve a moderada sus parámetros farmacocinéticos no se alteran. No se ha estudiado pacientes con insuficiencia hepática severa.

Los estudios clínicos que incluyeron sujetos mayores de 65 años no reportaron diferencias entre la respuesta observada en ellos y la obtenida con la misma dosis en los pacientes de menor edad.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

Los estudios de carcinogenicidad del raltegravir en ratas expuestas por 2 años a dosis de 600 mg/kg/día revelaron carcinomas de células escamosas en nariz y nasofaringe que se presumen como resultado de la aspiración y/o deposición local del fármaco durante la dosificación. Al emplear dosis menores que generaban una exposición sistémica 1.4-1.7 veces mayor a la producida por la dosis recomendada en humanos, no se observaron los tumores. Los ensayos realizados en ratones mostraron resultados negativos.

Las pruebas de genotoxicidad realizadas (ensayo *in vitro* de mutagénesis microbiana de Ames, ensayo *in vitro* de elución alcalina de rotura del ADN y ensayos *in vitro* e *in vivo* de aberración cromosómica) resultaron negativas.

Los estudios de reproducción en ratas con niveles de exposición a raltegravir equivalentes a 3-4 veces los generados por la dosis terapéutica en humanos reportaron un aumento en la incidencia de costillas supernumerarias en las crías. En conejos sometidos a condiciones similares no se evidenció el efecto.

Los estudios de fertilidad en ratas expuestas a concentraciones de raltegravir equivalentes a 3 veces la alcanzada en humanos con la dosis terapéutica no detectaron alteraciones o trastornos de la capacidad reproductiva.

4. INDICACIONES

En combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) en pacientes tratados que presentan replicación viral.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5. POSOLOGÍA

Las dosis se expresan en términos de raltegravir.

5.1. Dosis

Tabletas recubiertas de 400 mg y Tabletas masticables de 25 y 100 mg:

Niños de 2 a 12 años:

- Peso de 7 a <10 kg: 50 mg (½ tableta masticable de 100 mg) c/12 horas.
- Peso de 11 a <14 kg: 75 mg (3 tabletas masticables de 25 mg) c/12 horas.
- Peso de 14 a <20 kg: 100 mg (1 tableta masticable de 100 mg) c/12 horas.
- Peso de 20 a <25 kg: 150 mg (1½ tableta masticable de 100 mg) c/12 horas.
- Peso ≥25 kg: 400 mg (1 tableta recubierta)* c/12 horas.

(*) En niños con peso ≥ 25 kg que no pueden tragar las tabletas recubiertas, usar las tabletas masticables como se indica a continuación:

- Peso de 25 a <28 kg: 150 mg (1½ tableta masticable de 100 mg) c/12 horas.
- Peso de 28 a <40 kg: 200 mg (2 tabletas masticables de 100 mg) c/12 horas.
- Peso ≥40 kg: 300 mg (3 tabletas masticables de 100 mg) c/12 horas.

Niños mayores de 12 años y adultos:

- 400 mg (1 tableta recubierta) cada 12 horas.

Debido a que las formulaciones no son bioequivalentes, durante el tratamiento no deben sustituirse las Tabletas masticables por las Tabletas recubiertas.

5.2. Dosis máxima diaria

La dosis señalada. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática: En pacientes con disfunción leve a moderada no se requieren ajustes de dosificación. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia grave.

Ancianos: No se requieren ajustes de dosificación.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Tabletas recubiertas: Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas. Las tabletas recubiertas deben tragarse enteras, sin masticar, triturar o fraccionar.

Tabletas masticables: Administrar por vía oral con o sin las comidas. Masticar completamente la tableta antes de tragarla y tomar $\frac{1}{4}$ ó $\frac{1}{2}$ vaso de agua después de cada administración. También puede tragarse entera con agua o, en caso necesario, fraccionarse a la mitad.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Poco frecuentes: Anemia; anemia ferropénica; neutropenia; trombocitopenia; linfadenopatía; dolor/absceso en ganglios linfáticos; hipoalbuminemia.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas; vómito; dispepsia; dolor abdominal; distensión abdominal; diarrea; flatulencia.

Poco frecuentes: Gingivitis; glositis; sequedad de la boca; disgeusia; odinofagia; reflujo gastroesofágico; dolor epigástrico; gastritis; gastroenteritis; duodenitis; estreñimiento; úlcera péptica; hemorragia rectal; aumentos de lipasa; aumentos de amilasa pancreática; pancreatitis.

Trastornos hepato-biliares

Frecuentes: Aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina; hiperbilirrubinemia.
Poco frecuentes: Hepatitis; esteatosis hepática; insuficiencia hepática.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Disminución o aumento del apetito; polidipsia; hiperglucemia; hiperlipidemia; dislipidemia; hipercolesterolemia; hipertrigliceridemia; caquexia.
Poco frecuentes: Aumento de peso; aumento de lipasa.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Insuficiencia renal; aumento de creatinina sérica, aumento del nitrógeno ureico sanguíneo; nefritis intersticial; nefrolitiasis; glucosuria; nocturia.

Trastornos cardiovasculares

Poco frecuentes: Palpitaciones; bradicardia sinusal; extrasístole ventricular; sofoco; hipertensión.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea; mareos; insomnio; pesadillas; hiperactividad psicomotriz; conducta anormal; depresión.

Poco frecuentes: Somnolencia; letargia; confusión; ansiedad; neuropatía periférica; parestesia; temblor; hipoestesia; migraña; trastornos del sueño; trastornos de atención; trastornos cognitivos; ataques de pánico; ideación suicida; intento suicida; pérdida de memoria; síndrome del túnel carpiano.

Trastornos respiratorios

Poco frecuentes: Congestión nasal; nasofaringitis; epistaxis; disfonía; infección del tracto respiratorio superior.

Trastornos músculo-esqueléticos

Poco frecuentes: Artralgia; mialgia; tendinitis; rabdomiólisis; aumento de la creatinafosfoquinasa sérica.

Trastornos del oído y laberinto

Frecuentes: Vértigo.

Poco frecuentes: Tinnitus.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Trastornos visuales.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Herpes genital; disfunción eréctil; ginecomastia; síndrome menopáusico.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea.

Poco frecuentes: Acné; alopecia; resequead de la piel; eritema; hiperhidrosis; prurito; urticaria; herpes zoster; herpes simple; lipoatrofia; lipodistrofia adquirida; lipohipertrofia; síndrome de Stevens-Johnson; foliculitis; molusco contagioso.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipersensibilidad; síndrome de reconstitución inmune.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos generales

Frecuentes: Pirexia; astenia.

Poco frecuentes: Gripe; escalofríos; malestar general; edema periférico; edema facial.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Inductores potentes de la enzima UGT1A1, como la rifampicina, pueden incrementar el metabolismo del raltegravir y disminuir sus concentraciones plasmáticas.

Los antiácidos con cationes divalentes (como aluminio y magnesio) pueden disminuir la absorción gastrointestinal del raltegravir por quelación y, como resultado, reducir sus niveles séricos.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

El uso del raltegravir en combinación con otros agentes antirretrovirales se ha asociado a la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad y lesiones mucocutáneas ocasionalmente fatales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Por ello, si durante el tratamiento se presenta alguna manifestación dermatológica inusual o síntomas sugestivos de hipersensibilidad (como: erupción cutánea acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, eosinofilia, angioedema y/o dificultad respiratoria) se deberá suspender de inmediato el uso y evaluar la condición. Los pacientes deben ser informados al respecto y advertidos de la necesidad de notificar al médico si ello ocurre.

Se ha demostrado que los pacientes con disfunción hepática pre-existente, incluida la hepatitis crónica, presentan un riesgo incrementado al desarrollo de trastornos hepáticos graves y potencialmente fatales asociados al tratamiento antirretroviral de combinación. Por ello, y dado que la eficacia y seguridad del raltegravir en pacientes con insuficiencia severa no ha sido establecida, el producto debe usarse en tales casos con precaución extrema y evaluación frecuente de la función hepática; y si se detectan señales de empeoramiento de la condición, considerar la suspensión del tratamiento.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Durante la fase inicial del tratamiento con antirretrovirales en combinación, incluyendo al raltegravir, puede producirse (como resultado de la restitución o reactivación de la inmunidad) una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas residuales que podría, según su gravedad, ameritar evaluación y tratamiento apropiado. Por lo general ocurre a las pocas semanas o meses de comenzado el tratamiento y puede aparecer hasta en un 20% de los pacientes. Algunos ejemplos incluyen infecciones por *Mycobacterium avium*, retinitis por citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y tuberculosis, entre otros. Se han descrito también trastornos autoinmunes (como: enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain Barre) asociados a la reconstitución de la inmunidad, aunque su tiempo de aparición es más variable y pueden ocurrir muchos meses después de iniciado el tratamiento.

Dado que con el uso de raltegravir se han notificado casos de miopatía y rhabdomiólisis, antes de iniciar el tratamiento se debe investigar en el paciente si hay historia de tales anomalías, o si reciben medicamentos que pudiesen desencadenarlas (como: estatinas, fibratos o zidovudina). El uso del raltegravir en tales casos requiere precaución y determinaciones periódicas de la creatina fosfoquinasa. Así mismo, se debe advertir a los pacientes la importancia de reportar al médico si durante el tratamiento se presentan síntomas que hagan sospechar su presencia, como: dolores musculares y/o debilidad extrema.

En pacientes con infección por VIH avanzada y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral de combinación se han reportado casos de osteonecrosis. Aunque la etiología de la condición es multifactorial (uso de corticosteroides, consumo de alcohol, reducción severa de la actividad del sistema inmunológico y aumento del índice de masa corporal, entre otros factores), no puede descartarse la posibilidad de su relación con el raltegravir. Por ello, los pacientes deben ser advertidos de la necesidad de informar al médico si durante el tratamiento se presentan dolor o molestias en cadera, hombros o rodillas, rigidez articular y dificultad de movimiento.

Con el uso de raltegravir se han descrito casos de depresión y alteraciones de conducta que incluyen ideación e intento suicida, en especial en pacientes con antecedentes o presencia de trastornos depresivos o enfermedad mental. Por ello, se debe emplear con precaución en tales casos y durante el tratamiento prestar atención a la ocurrencia de depresión (o de su agravamiento si ya existía), inestabilidad emocional y cambios repentinos de conducta.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Debido a que existe poca información sobre el uso de raltegravir en pacientes de edad avanzada, se recomienda usar con precaución en esta población.

8.2. Embarazo

Como en los ensayos experimentales con raltegravir hubo evidencias de daño fetal y no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas, su uso durante la gestación dependerá del criterio médico y la valoración del balance riesgo/beneficio.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que, a criterio médico, el balance riesgo/beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

Se ha establecido que las madres infectadas por el VIH no deben amamantar a sus hijos debido al riesgo de transmisión de la infección.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al raltegravir o a los excipientes de la fórmula.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se dispone de información relativa a la sobredosificación con raltegravir. En ensayos clínicos el producto ha sido administrado a pacientes infectados con el VIH en dosis de hasta 1.800 mg/día sin evidencias de toxicidad. En principio, no cabe esperar manifestaciones distintas a las reportadas como reacciones adversas con dosis terapéuticas, aunque probablemente de mayor intensidad.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión masiva reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, mas carbón activado), seguidas por evaluación del electrocardiograma y tratamiento sintomático y de soporte. Se desconoce la utilidad de la diálisis para remover el fármaco absorbido.

11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETA

Vía de administración: Oral.

Indicación y Posología: A juicio del facultativo.

Advertencias:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

Contraindicaciones: Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

