

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CELSENTRI 150 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de maraviroc.

Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido recubierto con película de 150 mg contiene 0,84 mg de lecitina de soja.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película, ovalados, biconvexos, de color azul y grabados con “MVC 150”.

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

CELSENTRI, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos pretratados infectados solo por VIH-1 con tropismo CCR5 detectable (ver sección 4.2).

Esta indicación se basa en los datos de seguridad y eficacia de dos ensayos doble ciego, controlados con placebo, en pacientes pretratados (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento deber ser iniciado únicamente por un médico cualificado para el manejo de la infección por HIV.

Posología

Antes de administrar CELSENTRI se tiene que haber confirmado, con un método de detección debidamente validado y sensible, y utilizando una muestra de sangre obtenida recientemente, que el VIH-1 detectable es virus con tropismo CCR5 únicamente (es decir, que no se detecta virus con tropismo CXCR4 o dual/mixto). En los ensayos clínicos de CELSENTRI se utilizó el test Monogram Trofile (ver secciones 4.4 y 5.1). Actualmente se están evaluando otros tests fenotípicos y genotípicos. No se puede predecir de forma segura el tropismo viral mediante la historia del tratamiento ni mediante el análisis de muestras almacenadas.

No hay datos relativos a la reinstauración del tratamiento con CELSENTRI en pacientes en los que actualmente sólo se detecta VIH-1 con tropismo CCR5 , y con historia previa de fallo a CELSENTRI (o a otros antagonistas CCR5) con virus CXCR4 o con tropismo dual/mixto. No hay datos relativos a la sustitución de un medicamento de otra clase de antirretrovirales a CELSENTRI en pacientes con carga viral indetectable. Deben considerarse opciones alternativas de tratamiento.

Adultos

La dosis recomendada de CELSENTRI es de 150 mg, 300 mg ó 600 mg dos veces al día dependiendo de las interacciones con el tratamiento antirretroviral combinado y con otros medicamentos que se administran de forma concomitante (ver Tabla 1 en sección 4.5).

Pacientes de edad avanzada

La experiencia en pacientes >65 años de edad es limitada (ver sección 5.2), por lo tanto, CELSENTRI debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia renal

En pacientes con un aclaramiento de creatinina de <80 ml/min, que reciben también inhibidores potentes del CYP3A4, el intervalo de dosis de maraviroc se debe ajustar a 150 mg una vez al día (ver secciones 4.4 y 4.5).

Ejemplos de agentes/regímenes con potente actividad de inhibición del CYP3A4 son:

- inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (con la excepción de tipranavir/ritonavir),
- cobicistat,
- itraconazol, voriconazol, claritromicina y telitromicina,
- telaprevir y boceprevir.

CELSENTRI se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) que están recibiendo inhibidores potentes del CYP3A4 (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son limitados y, por tanto, CELSENTRI debe ser utilizado con precaución en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de CELSENTRI en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles (ver sección 5.2).

Forma de administración

Vía oral.

CELSENTRI puede tomarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, al cacahuete, la soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfermedad hepática

La seguridad y la eficacia de maraviroc no han sido estudiadas específicamente en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos.

Se han notificado casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas en asociación con maraviroc. Asimismo, se ha observado un aumento en las reacciones adversas hepáticas con maraviroc en los ensayos en sujetos pretratados con infección por VIH, aunque no se produjo un incremento global en ACTG Grado 3/4 de las anomalías de las pruebas de función hepática (ver sección 4.8). Los casos de trastornos hepatobiliares notificados en pacientes naïve fueron poco frecuentes y equilibrados entre los grupos de tratamiento (ver sección 4.8). Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida hepatitis activa crónica, pueden experimentar un incremento de las anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser monitorizados de acuerdo con la práctica estándar.

Se debe considerar seriamente la interrupción del tratamiento con maraviroc en cualquier paciente con signos o síntomas de hepatitis aguda, en particular si se sospecha de hipersensibilidad relacionada con el medicamento, o con elevación de las transaminasas hepáticas junto con erupción u otros síntomas sistémicos de hipersensibilidad potencial (por ejemplo, erupción pruriginosa, eosinofilia o IgE elevada).

Debido a que los datos en pacientes co-infectados con hepatitis B/C son muy limitados, debe tenerse especial precaución al tratar estos pacientes con maraviroc. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B y/o C, por favor consulte también la información relevante del producto para estos medicamentos.

La experiencia en pacientes con función hepática reducida es limitada y, por lo tanto, maraviroc debe ser utilizado con precaución en esta población (ver secciones 4.2 y 5.2).

Reacciones graves de la piel e hipersensibilidad

En pacientes que toman CELSENTRI se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones graves y potencialmente amenazantes para la vida, en la mayoría de los casos cuando se administró concomitantemente con otros fármacos a los que se asocia estas reacciones. Estas reacciones incluyen erupciones, fiebre y a veces insuficiencia orgánica e insuficiencia hepática. Si se desarrollan signos o síntomas de reacciones graves de la piel o hipersensibilidad, se debe discontinuar inmediatamente CELSENTRI y los otros medicamentos sospechosos. Se debe monitorizar el estado clínico y bioquímico de la sangre e iniciar la apropiada terapia sintomática.

Seguridad cardiovascular

Existen datos limitados sobre el uso de maraviroc en pacientes con enfermedad cardiovascular grave, por lo que se debe tener precaución cuando estos pacientes sean tratados con maraviroc. En los estudios pivotaes con pacientes pretratados, los acontecimientos de enfermedad coronaria fueron más frecuentes en los pacientes tratados con maraviroc que en los pacientes del brazo placebo (11 en 609 Pacientes-Año vs 0 en 111 Pacientes-Año de seguimiento). En pacientes naïve estos acontecimientos ocurrieron en una proporción baja similar con maraviroc y control (efavirenz).

Hipotensión postural

En los ensayos con voluntarios sanos se observaron casos de hipotensión postural sintomática con una mayor frecuencia cuando se administró maraviroc a dosis más altas que la dosis recomendada, que con placebo. Se debe tener precaución al administrar maraviroc en pacientes que están recibiendo de forma concomitante medicación que se sabe que disminuye la tensión arterial. Maraviroc también se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes que tengan factores de riesgo o antecedentes de hipotensión postural. Los pacientes con co-morbilidades cardiovasculares podrían presentar un riesgo aumentado de acontecimientos adversos cardiovasculares desencadenados por la hipotensión postural.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave que están en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A o inhibidores de la proteasa (IPs) potenciados y con maraviroc pueden presentar un mayor riesgo de hipotensión postural. Este riesgo es debido al incremento potencial de las concentraciones máximas plasmáticas de maraviroc cuando se co-administra maraviroc con inhibidores potentes del CYP3A o IPs potenciados en estos pacientes.

Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura un tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento antirretroviral combinado. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o localizadas y neumonía causada por *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente conocido como

Pneumocystis carinii). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e iniciar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Tropismo

Se debe administrar maraviroc como parte de un régimen antirretroviral combinado. Maraviroc debe ser combinado de forma óptima con otros antirretrovirales a los que el virus del paciente sea sensible (ver sección 5.1).

Solo debe utilizarse maraviroc si se detecta únicamente VIH-1 con tropismo CCR5 (es decir, cuando no se detecta virus con tropismo CXCR4 ni dual/mixto), determinado por un método de detección debidamente validado y sensible (ver las secciones 4.1, 4.2 y 5.1). En los ensayos clínicos de maraviroc se utilizó el test Monogram Trofile. Actualmente se están evaluando otros tests fenotípicos y genotípicos. No se puede predecir el tropismo viral mediante la historia del tratamiento ni mediante análisis de muestras almacenadas.

En el transcurso del tiempo, se producen cambios de tropismo en el virus de los pacientes infectados por VIH-1. Por tanto, es necesario iniciar el tratamiento lo antes posible una vez se tenga el resultado del test de tropismo.

Se ha visto que el patrón de resistencias es similar en virus CXCR4 de poblaciones virales minoritarias inicialmente indetectables, que en virus con tropismo CCR5.

No se recomienda el uso de maraviroc en pacientes no tratados previamente (naïve), en base a los resultados obtenidos en un ensayo clínico en esta población (ver sección 5.1).

Ajuste de dosis

Los médicos deben asegurarse de que se hace un ajuste de dosis apropiado de maraviroc cuando se administra concomitantemente con inhibidores y/o inductores del CYP3A4 puesto que las concentraciones de maraviroc y sus efectos terapéuticos pueden verse afectados (ver secciones 4.2 y 4.5). Por favor, consulte también el Resumen de las Características del Producto o Ficha Técnica de los otros medicamentos antirretrovirales utilizados en la combinación.

Información para el Paciente

Los pacientes deben ser advertidos de que no se ha demostrado que los tratamientos antirretrovirales, incluido CELSENTRI, prevengan el riesgo de transmisión del VIH a otras personas por contacto sexual o por contaminación con sangre. Deben seguir utilizando todas las precauciones adecuadas. También se debe informar a los pacientes que CELSENTRI no es una cura para la infección por el VIH-1.

Osteonecrosis

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunosupresión grave e índice de masa corporal elevado), se han notificado casos de osteonecrosis especialmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Efecto potencial sobre la inmunidad

Los antagonistas CCR5 pueden alterar la respuesta inmune a ciertas infecciones. Esto debe tenerse presente cuando se estén tratando infecciones como la tuberculosis activa o infecciones fúngicas invasoras. La incidencia de infecciones determinantes de SIDA en los ensayos pivotaes fue similar en el grupo de maraviroc y el brazo placebo.

Lecitina de soja:

CELSENTRI contiene lecitina de soja. Si un paciente presenta hipersensibilidad al cacahuete o a la soja, no debe utilizarse CELSENTRI.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Maraviroc es un sustrato del citocromo P450 CYP3A4. La administración concomitante de maraviroc con medicamentos inductores del CYP3A4 puede disminuir las concentraciones de maraviroc y reducir sus efectos terapéuticos. La administración conjunta de maraviroc con medicamentos inhibidores del CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de maraviroc. Se recomienda realizar un ajuste de dosis de maraviroc cuando se administra maraviroc de forma concomitante con inhibidores y/o inductores del CYP3A4. A continuación se proporciona más información sobre la administración concomitante de medicamentos (ver tabla 1).

Los estudios en microsomas hepáticos humanos y los sistemas enzimáticos recombinantes han demostrado que maraviroc no inhibe ninguna de las principales enzimas P450 a las concentraciones clínicamente relevantes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4). Maraviroc no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de midazolam, de los anticonceptivos etinilestradiol y levonorgestrel, ni sobre la proporción de 6 β -hidroxicortisol/cortisol en orina, lo que sugiere que no hay inhibición ni inducción del CYP3A4 *in vivo*. A exposiciones mayores de maraviroc no se puede descartar una inhibición potencial del CYP2D6. Basándose en los datos *in vitro* y clínicos, el potencial de maraviroc para modificar la farmacocinética de medicamentos administrados conjuntamente es bajo.

El aclaramiento renal representa aproximadamente el 23% del aclaramiento total de maraviroc, cuando se administra maraviroc sin inhibidores del CYP3A4. Dado que están implicados procesos pasivos y activos, es posible que se produzca competencia para la eliminación con otros principios activos que se eliminan por vía renal. Sin embargo, la administración concomitante de maraviroc con tenofovir (un sustrato para la eliminación renal) y cotrimoxazol (contiene trimetoprim, un inhibidor del transporte de cationes a nivel renal) no demostró ningún efecto sobre la farmacocinética de maraviroc. Además, en la administración concomitante de maraviroc y lamivudina/zidovudina no se observó ningún efecto de maraviroc sobre la farmacocinética de lamivudina (aclaramiento principalmente renal) o zidovudina (metabolismo no-P450 y aclaramiento renal). Maraviroc inhibe la glicoproteína-P *in vitro* (IC₅₀ es 183 μ M). Sin embargo, maraviroc no afecta de manera significativa a la farmacocinética de la digoxina *in vivo*. No puede excluirse que maraviroc puede aumentar la exposición al sustrato de la glicoproteína-P, dabigatrán etexilato.

Tabla 1: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis de CELSENTRI utilizada en el estudio)	Efectos sobre los niveles de principio activo Cambio en la media geométrica, si no se especifica otra cosa	Recomendaciones relativas a la coadministración
ANTINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
Potenciadores farmacocinéticos		
Cobicistat	Interacción no estudiada. Cobicistat es un potente inhibidor del CYP3A.	Cuando se administre conjuntamente con un tratamiento que contenga cobicistat, se debe disminuir la dosis de CELSENTRI a 150 mg dos veces al día
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (INTIs)		
Lamivudina 150 mg dos veces al día (BID) (maraviroc 300 mg BID)	Lamivudina AUC ₁₂ : ↔ 1,13 Lamivudina C _{max} : ↔ 1,16 Concentraciones de maraviroc no determinadas, no se espera efecto	No se ha visto/no se espera interacción significativa. <u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día y los INTIs pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.</u>
Tenofovir 300 mg una vez al día (QD) (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ 1,03 Maraviroc C _{max} : ↔ 1,03 Concentraciones de tenofovir no determinadas, no se espera efecto.	
Zidovudina 300 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Zidovudina AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Zidovudina C _{max} : ↔ 0,92 Concentraciones de maraviroc no determinadas, no se espera efecto	
Inhibidores de la integrasa		
Elvitegravir/ritonavir 150/100mg QD (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maraviroc C _{max} : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4,23 (3,47-5,16) Elvitegravir AUC ₂₄ : ↔ 1.07 (0,96-1,18) Elvitegravir C _{max} : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C ₂₄ : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Elvitegravir como agente único, sólo está indicado en combinación con ciertos IPs potenciados con ritonavir. No se espera que elvitegravir por si solo afecte a la exposición de maraviroc en un grado clínicamente relevante y el efecto observado se atribuye a ritonavir. Así, se debe modificar la dosis de CELSENTRI en consonancia con la recomendación para la coadministración con la respectiva combinación IP /ritonavir (ver “Inhibidores de la proteasa del VIH”).
Raltegravir 400 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0.86 Maraviroc C _{max} : ↓ 0.79 Raltegravir AUC ₁₂ : ↓ 0.63 Raltegravir C _{max} : ↓ 0.67 Raltegravir C ₁₂ : ↓ 0.72	No se ha visto interacción clínicamente significativa. <u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día y raltegravir pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.</u>

<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (INNTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0,55 Maraviroc C _{max} : ↓ 0.49 Concentraciones de efavirenz no determinadas, no se espera efecto	<u>La dosis de CELSENTRI debe aumentarse a 600 mg dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz en ausencia de un inhibidor potente del CYP3A4.</u> Para la combinación con efavirenz + IP, ver las recomendaciones específicas más adelante.
Etravirina 200 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0.47 Maraviroc C _{max} : ↓ 0.40 Etravirina AUC ₁₂ : ↔ 1.06 Etravirina C _{max} : ↔ 1.05 Etravirina C ₁₂ : ↔ 1.08	<u>Etravirina solo está aprobado para su uso con inhibidores de la proteasa potenciados.</u> Para la combinación con etravirina + IP, ver abajo.
Nevirapina 200 mg BID (maraviroc 300 mg Dosis Única)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ comparado con controles históricos Maraviroc C _{max} : ↑ comparado con controles históricos Concentraciones de nevirapina no determinadas, no se espera efecto	La comparación con el control histórico sugiere que <u>CELSENTRI 300 mg y nevirapina pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.</u>
<i>Inhibidores de la proteasa del VHC</i>		
Boceprevir 800 mg TID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 3,02 (2,53; 3,59) Maraviroc C _{max} : ↑ 3,33 (2,54; 4,36) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 2,78 (2,40-3,23) No es probable que las concentraciones de boceprevir se vean afectadas por la coadministración de maraviroc (basado en datos históricos y la vía de eliminación de boceprevir).	Maraviroc 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con boceprevir
Telaprevir 750 mg TID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 9,49 (7,94; 11,34) Maraviroc C _{max} : ↑ 7.81 (5,92; 10,32) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 10.17 (8,73-11,85) No es probable que las concentraciones de telaprevir se vean afectadas por la coadministración de maraviroc (basado en datos históricos y la vía de eliminación de telaprevir).	Maraviroc 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con telaprevir
<i>Inhibidores de la proteasa (IPs) del VIH</i>		
Atazanavir 400 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 3,57 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,09 Concentraciones de atazanavir no determinadas, no se espera efecto	<u>La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con un IP; excepto en combinación con tipranavir/ritonavir, donde la dosis de CELSENTRI debe ser de 300 mg BID.</u>
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 4,88 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,67 Concentraciones de atazanavir/ritonavir no determinadas, no se espera efecto	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 3,95 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,97 Concentraciones de lopinavir/ritonavir no determinadas, no se espera efecto	
Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 9,77 Maraviroc C _{max} : ↑ 4,78 Concentraciones de saquinavir/ritonavir no determinadas, no se espera efecto	

Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 4,05 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,29 Las concentraciones de darunavir y ritonavir fueron consistentes con los datos históricos.	
Nelfinavir	Los datos disponibles sobre la coadministración con nelfinavir son limitados. Nelfinavir es un inhibidor potente del CYP3A4 y es de esperar que aumente las concentraciones de maraviroc	
Indinavir	Los datos disponibles sobre la coadministración con indinavir son limitados. Indinavir es un inhibidor potente del CYP3A4. El análisis PK de población en los ensayos fase 3 sugieren que la reducción de dosis de maraviroc cuando se coadministra con indinavir proporciona una exposición adecuada de maraviroc	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↔ 1,02 Maraviroc C _{max} : ↔ 0,86 Las concentraciones de tipranavir/ritonavir fueron consistentes con los datos de la historia clínica.	
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,49 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,52 Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4,74 Amprenavir AUC ₁₂ : ↓ 0,65 Amprenavir C _{max} : ↓ 0,66 Amprenavir C ₁₂ : ↓ 0,64 Ritonavir AUC ₁₂ : ↓ 0,66 Ritonavir C _{max} : ↓ 0,61 Ritonavir C ₁₂ : ↔ 0,86	<u>No se recomienda el uso concomitante. Se han observado reducciones significativas en la C_{min} de amprenavir que pueden dar lugar a fracaso virológico de los pacientes</u>
<i>INNTI + IP</i>		
Efavirenz 600 mg QD + lopinavir/ritonavir 400mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,53 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,25 Concentraciones de efavirenz, lopinavir/ritonavir no determinadas, no se espera efecto	<u>La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz y un IP (excepto tipranavir/ritonavir, donde la dosis debe ser 600 mg dos veces al día).</u> No se recomienda el uso concomitante de CELSENTRI y fosamprenavir/ritonavir
Efavirenz 600 mg QD + saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc ABC ₁₂ : ↑ 5,00 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,26 Concentraciones de efavirenz, saquinavir/ritonavir no determinadas, no se espera efecto	
Efavirenz y atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir	No estudiado. En base al grado de inhibición por atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir en ausencia de efavirenz, se espera un incremento de la exposición	

Etravirina y darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg BID)	<p>Maraviroc AUC₁₂: ↑ 3,10 Maraviroc C_{max}: ↑ 1,77</p> <p>Etravirina AUC₁₂: ↔ 1,00 Etravirina C_{max}: ↔ 1,08 Etravirina C₁₂: ↓ 0,81</p> <p>Darunavir AUC₁₂: ↓ 0,86 Darunavir C_{max}: ↔ 0,96 Darunavir C₁₂: ↓ 0,77</p> <p>Ritonavir AUC₁₂: ↔ 0,93 Ritonavir C_{max}: ↔ 1,02 Ritonavir C₁₂: ↓ 0,74</p>	<p><u>La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con etravirina y un IP</u></p> <p>No se recomienda el uso concomitante de CELSENTRI y fosamprenavir/ritonavir</p>
Etravirina y lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir	No estudiado. En base al grado de la inhibición por lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir en ausencia de etravirina, se espera un incremento de la exposición.	
ANTIBIÓTICOS		
Sulfametoxazol/Trimetoprim 800 mg/160 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	<p>Maraviroc AUC₁₂: ↔ 1,11 Maraviroc C_{max}: ↔ 1,19</p> <p>Concentraciones de sulfametoxazol/trimetoprim no determinadas, no se espera efecto.</p>	<u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día y sulfametoxazol/trimetoprim pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.</u>
Rifampicina 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	<p>Maraviroc AUC: ↓ 0,37 Maraviroc C_{max}: ↓ 0,34</p> <p>Concentraciones de rifampicina no determinadas, no se espera efecto</p>	<u>La dosis de CELSENTRI debe incrementarse a 600 mg dos veces al día cuando se coadministra con rifampicina en ausencia de inhibidor potente del CYP3A4. Este ajuste de dosis no ha sido estudiado en pacientes HIV. Ver sección 4.4.</u>
Rifampicina + efavirenz	La combinación con dos inductores no se ha estudiado. Puede haber riesgo de obtener niveles subóptimos con riesgo de pérdida de respuesta virológica y desarrollo de resistencias	<u>No se recomienda la coadministración de CELSENTRI con rifampicina+efavirenz.</u>
Rifabutina + IP	No estudiado. Rifabutina se considera que es un inductor más débil que rifampicina. Cuando se combina rifabutina con inhibidores de la proteasa que son inhibidores potentes del CYP3A4 se espera un efecto inhibitorio neto sobre maraviroc	<p><u>La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con rifabutina y un IP (excepto tipranavir/ritonavir, donde la dosis debe ser de 300 mg dos veces al día). Ver también sección 4.4.</u></p> <p>No se recomienda el uso concomitante de CELSENTRI y fosamprenavir/ritonavir</p>
Claritromicina, Telitromicina	No estudiado, pero ambos son inhibidores potentes del CYP3A4 y es de esperar que aumenten las concentraciones de maraviroc.	<u>La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con claritromicina y telitromicina.</u>

ANTIFÚNGICOS		
Ketoconazol 400 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC _{tau} : ↑ 5,00 Maraviroc C _{max} : ↑ 3,38 Concentraciones de ketoconazol no determinadas, no se espera efecto	<u>La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con ketoconazol.</u>
Itraconazol	No estudiado. Itraconazol es un inhibidor potente del CYP3A4 y es de esperar que aumente la exposición de maraviroc	<u>La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con itraconazol.</u>
Fluconazol	Fluconazol es considerado un inhibidor moderado del CYP3A4. Los estudios PK poblacionales sugieren que no se requiere ajuste de dosis de maraviroc.	<u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día debe administrarse con precaución cuando se coadministra con fluconazol.</u>
ANTIVIRALES		
Agentes VHC	No se han estudiado interferón pegilado y ribavirina, no se espera interacción.	<u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día y el interferón pegilado o ribavirina pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.</u>
FARMACOS PARA TRATAR ADICCIONES		
Metadona	No estudiado, no se espera interacción	<u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día y metadona pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.</u>
Buprenorfina	No estudiado, no se espera interacción	<u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día y buprenorfina pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.</u>
AGENTES ANTILIPEMIANTES		
Estatinas	No estudiado, no se espera interacción	<u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día puede coadministrarse con estatinas, sin ajuste de dosis.</u>
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina 0,25 mg Dosis única (maraviroc 300 mg BID)	Digoxina. AUC _t : ↔ 1,00 Digoxina. C _{max} : ↔ 1,04 Concentraciones de maraviroc no determinadas, no se espera interacción	<u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día puede coadministrarse con digoxina, sin ajuste de dosis.</u> <u>No se ha estudiado el efecto de una dosis de 600 mg de maraviroc BID sobre la digoxina.</u>
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Etinilestradiol 30 microgramos QD (maraviroc 100 mg BID)	Etinilestradiol. AUC _t : ↔ 1,00 Etinilestradiol. C _{max} : ↔ 0,99 Concentraciones de maraviroc no determinadas, no se espera interacción	<u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día y etinilestradiol pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.</u>
Levonorgestrel 150 microgramos QD (maraviroc 100 mg BID)	Levonorgestrel. AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Levonorgestrel. C _{max} : ↔ 1,01 Concentraciones de maraviroc no determinadas, no se espera interacción	<u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día y levonorgestrel pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.</u>
SEDANTES		
Benzodiazepinas		
Midazolam 7.5 mg Dosis Única (maraviroc 300 mg)	Midazolam. AUC: ↔ 1,18 Midazolam. C _{max} : ↔ 1,21 Concentraciones de maraviroc no	<u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día y midazolam pueden coadministrarse sin ajuste de</u>

BID)	determinadas, no se espera interacción	<u>dosis.</u>
PLANTAS MEDICINALES		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum Perforatum</i>)	La coadministración de maraviroc con la Hierba de San Juan se espera que disminuya substancialmente las concentraciones de maraviroc y pueden resultar niveles subóptimos de maraviroc y producir pérdida de la respuesta virológica y posible aparición de resistencia a maraviroc.	<u>No se recomienda el uso concomitante de maraviroc y la Hierba de San Juan o de productos que contienen Hierba de San Juan.</u>

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos clínicos disponibles consistentes sobre la exposición durante el embarazo. Los estudios en ratas y conejos demostraron toxicidad reproductiva con la exposición a altas dosis. La actividad farmacológica primaria (afinidad por el receptor CCR5) fue limitada en esas especies (ver sección 5.3). Maraviroc solo debe utilizarse durante el embarazo si el posible efecto beneficioso justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Los estudios en ratas lactantes indican que maraviroc se excreta extensamente en la leche de las ratas. La actividad farmacológica principal (afinidad por receptores CCR5) era limitada en estas especies. Se desconoce si maraviroc se excreta en la leche humana. Debe advertirse a las madres para que no den el pecho si están tomando maraviroc debido a la transmisión potencial del VIH, así como para evitar cualquier posible reacción adversa en los lactantes.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de maraviroc en la fertilidad humana. En ratas, no hubo efectos adversos sobre la fertilidad masculina ni femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Maraviroc puede causar mareo. Debe informarse a los pacientes que si se sienten mareados deben evitar realizar actividades potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de maraviroc se basa en los datos obtenidos de 1.374 pacientes infectados por VIH-1 que recibieron al menos una dosis de maraviroc durante los ensayos clínicos de fase 2b/3. Esta cifra incluye 426 pacientes pretratados y 360 pacientes naïve que recibieron la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día y 588 pacientes pretratados y pacientes naïve que recibieron 300 mg una vez al día. La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento se basa en los datos combinados de los dos ensayos de Fase 2b/3 en pacientes adultos pretratados (MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2) y de un ensayo en pacientes adultos naïve (MERIT) infectados por VIH-1 con tropismo CCR5 (ver secciones 4.4 y 5.1).

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia en los ensayos de Fase 2b/3 fueron náuseas, diarrea, fatiga y dolor de cabeza. Estas reacciones adversas fueron frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). La frecuencia de notificación de estas reacciones adversas, así como la tasa de interrupción debido a cualquier reacción adversa fue similar en pacientes que recibían maraviroc en los ensayos de Fase 2b/3 comparado con pacientes que recibían sólo el comparador.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran según la frecuencia y mediante la clasificación de órganos y sistemas. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La frecuencia se define como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas y las anomalías en las pruebas de laboratorio que figuran a continuación no están ajustadas a la exposición.

A continuación se presenta la tabla de las reacciones adversas clínicamente importantes y de intensidad moderada o superior que ocurrieron en mayor proporción en los pacientes que recibían tratamiento con maraviroc en los ensayos de fase 2b/3 que en el comparador. Las reacciones adversas de los ensayos clínicos de la tabla 2 fueron consideradas por los investigadores como posiblemente relacionadas con el estudio del fármaco.

Tabla 2: Reacciones adversas clínicamente importantes de intensidad moderada o superior que han ocurrido en mayor proporción entre los pacientes que recibían maraviroc, que en el comparador

<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	<u>Reacción adversa</u>	<u>Frecuencia</u>
Infecciones e infestaciones	Neumonía, candidiasis esofágica	poco frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer del conducto biliar, linfoma difuso de células B grandes, enfermedad de Hodgkin, metástasis en hueso, metástasis en hígado, metástasis en peritoneo, cáncer nasofaríngeo, carcinoma de esófago	rara
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	frecuente
	Pancitopenia, granulocitopenia	rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio	frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones, trastornos convulsivos	poco frecuente
Trastornos cardiacos	Angina de pecho	rara
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, flatulencia, náuseas	frecuente
Trastornos hepatobiliares*	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada	frecuente
	Hiperbilirrubinemia, gammaglutamiltransferasa elevada	poco frecuente
	Hepatitis tóxica, fallo hepático, cirrosis hepática, fosfatasa alcalina en sangre aumentada	rara
	Insuficiencia hepática con características alérgicas	muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*	Erupción	frecuente
	Síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólisis epidérmica tóxica	rara/ no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Miositis, creatinfosfoquinasa elevada en sangre	poco frecuente
	Atrofia muscular	rara
Trastornos renales y urinarios	Fallo renal, proteinuria	poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	frecuente

* Las reacciones de la piel y hepáticas pueden ocurrir como eventos únicos o en combinación. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado, normalmente dentro de las 2-6 semanas después del inicio del tratamiento, incluyendo erupción, fiebre, eosinofilia y reacciones de hígado, ver también sección 4.4.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o latentes en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC). También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de síncope causado por la hipotensión postural.

Anomalías de Laboratorio

En la tabla 3 se muestran las anomalías de grado 3-4 (Criterio ACTG) con una incidencia $\geq 1\%$ en base al cambio máximo de los valores de las pruebas de laboratorio, con independencia de los valores basales.

Tabla 3: Anomalías de Grado 3-4 (Criterios ACTG) con una incidencia $\geq 1\%$ en base al cambio máximo de los valores de las pruebas de laboratorio, independientemente de los valores basales de los ensayos MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2 (análisis combinado, hasta la semana 48)

Parámetro de laboratorio	Límite	Maraviroc 300 mg dos veces al día + TBO N =421* (%)	Placebo + TBO N =207* (%)
Trastornos hepatobiliares			
Aspartato aminotransferasa	>5.0x LSN	4,8	2,9
Alanina aminotransferasa	>5.0x LSN	2,6	3,4
Bilirrubina total	>5.0x LSN	5,5	5,3
Trastornos gastrointestinales			
Amilasa	>2.0x LSN	5,7	5,8
Lipasa	>2.0x LSN	4,9	6,3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Recuento absoluto de neutrófilos	<750/mm ³	4,3	1,9

LSN: Límite Superior del Normal

TBO: Terapia de Base Optimizada

* Porcentajes basados en el total de los pacientes evaluados para cada parámetro de laboratorio

Los estudios MOTIVATE se extendieron más allá de 96 semanas, con una fase observacional ampliada a 5 años con el fin de evaluar la seguridad a largo plazo de maraviroc. La Seguridad a Largo Plazo /Variables Seleccionadas (LTS/SE) incluyeron muerte, eventos definitivos de SIDA, insuficiencia hepática, infarto de miocardio/ isquemia cardiaca, neoplasias, rabdomiólisis y otros eventos infecciosos graves con el tratamiento con maraviroc. La incidencia de estas variables seleccionadas para sujetos tratados con maraviroc en esta fase observacional, fue consistente con la incidencia en anteriores puntos de tiempo en los estudios.

En pacientes naïve, la incidencia de anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 utilizando el criterio ACTG fue similar entre el grupo de tratamiento de maraviroc y de efavirenz.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#)

4.9 Sobredosis

La dosis más alta administrada en los ensayos clínicos fue de 1200 mg. La reacción adversa limitante de la dosis fue la hipotensión postural.

Se observó la prolongación del intervalo QT en perros y monos con concentraciones plasmáticas 6 y 12 veces mayores, respectivamente, de las esperadas en seres humanos con la dosis máxima recomendada de 300 mg dos veces al día. Sin embargo, no se observó prolongación del QT clínicamente significativa en comparación con placebo + TBO en los ensayos clínicos de Fase 3, utilizando la dosis recomendada de maraviroc, o en un estudio farmacocinético específico para evaluar el potencial de maraviroc para prolongar el intervalo QT.

No existe un antídoto específico para la sobredosis con maraviroc. El tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas generales de soporte incluyendo el mantenimiento del paciente en posición supina y una evaluación minuciosa de las constantes vitales, tensión arterial y ECG.

En el caso de que estuviera indicada la eliminación de maraviroc activo no absorbido se debe hacer mediante emesis o lavado gástrico. La administración de carbón activado también puede utilizarse para ayudar a eliminar el principio activo no absorbido. Como maraviroc se une moderadamente a proteínas, la diálisis puede ser beneficiosa para eliminar este medicamento. El control adicional, debe ser el recomendado por el Centro Nacional de Toxicología siempre que sea posible.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de acción directa, otros antivirales, código ATC: J05AX09

Mecanismo de acción

Maraviroc pertenece a una clase terapéutica denominada antagonistas de CCR5. Maraviroc se une selectivamente al co-receptor humano de quimioquinas CCR5, impidiendo la entrada en las células del VIH-1 con tropismo CCR5.

Actividad antiviral *in vitro*

Maraviroc no presenta actividad antiviral *in vitro* frente a virus que pueden utilizar CXCR4 como co-receptor de entrada (virus con tropismo dual o virus con tropismo CXCR4, conjuntamente denominados en adelante como “virus CXCR4”). El valor EC₉₀ sérico ajustado en 43 aislados clínicos principales de VIH-1 fue 0,57 (0,06 – 10,7) ng/ml sin cambios significativos entre los diferentes subtipos evaluados. La actividad antiviral de maraviroc frente al VIH-2 no ha sido estudiada. Para ampliar detalles, por favor, consulte con:

<http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/eparintro>

Cuando se utilizó con otros medicamentos antirretrovirales en cultivos celulares, la combinación de maraviroc no antagonizó una variedad de INTIs, INNTI IP ni el inhibidor de la fusión del VIH enfuvirtida.

Resistencia

Puede producirse escape viral de maraviroc por dos vías: la selección del virus que puede utilizar CXCR4 como co-receptor de entrada (virus CXCR4) o la selección de virus que continúa utilizando exclusivamente CCR5 (virus con tropismo CCR5).

In vitro:

Se han seleccionado *in vitro* variantes del VIH-1 con una sensibilidad reducida a maraviroc, mediante pasos seriados de dos virus con tropismo CCR5 (0 cepas de laboratorio, 2 aislados clínicos). Los virus

resistentes a maraviroc permanecieron con tropismo CCR5 y no hubo conversión de virus con tropismo CCR5 a virus CXCR4

Resistencia fenotípica: Las curvas concentración-respuesta para los virus resistentes a maraviroc se caracterizaban fenotípicamente por curvas que no alcanzaron el 100% de inhibición en los ensayos utilizando diluciones seriadas de maraviroc. El cambio tradicional de orden IC_{50}/IC_{90} no fue un parámetro útil para medir la resistencia fenotípica, ya que en ocasiones esos valores permanecen inalterados a pesar de una reducción significativa de la sensibilidad.

Resistencia genotípica: se ha encontrado que las mutaciones se acumulan en la región de la glicoproteína gp 120 (proteína viral que se une al co-receptor CCR5). La posición de estas mutaciones no fue consistente entre los distintos aislados. Por tanto, se desconoce la relevancia de estas mutaciones en la sensibilidad a maraviroc en otros virus.

Resistencia cruzada *in vitro*:

Los aislados clínicos del VIH-1 resistentes a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTI), a inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (INNTI), a inhibidores de la proteasa (IP) y a enfuvirtida, eran sensibles a maraviroc en líneas celulares. Los virus resistentes a maraviroc obtenidos *in vitro* permanecieron sensibles al inhibidor de la fusión enfuvirtida, y al inhibidor de la proteasa saquinavir.

In vivo:

Pacientes pretratados

En los ensayos pivotaes (MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2), el 7,6% de los pacientes tuvieron un cambio de tropismo de CCR5 a CXCR4 o dual/mixto entre el screening y la situación basal (un periodo de 4-6 semanas).

Fallo con virus CXCR4:

Se detectaron virus CXCR4 en aproximadamente el 60% de los sujetos en los que falló el tratamiento con maraviroc, en comparación con el 6% de los sujetos que experimentaron fracaso al tratamiento en el brazo con placebo + TBO. Para investigar el origen probable del virus CXCR4 surgido durante el tratamiento, se realizó un análisis clonal detallado en virus de 20 sujetos representativos (16 sujetos del brazo de tratamiento con maraviroc y 4 del brazo con placebo + TBO) en los que se detectó virus CXCR4 con el fallo del tratamiento. Este análisis indicó que el virus CXCR4 emergió de un reservorio de virus CXCR4 preexistente no detectado en la situación basal, mas que de mutaciones del virus con tropismo CCR5 presente en la basal. Un análisis del tropismo después del fallo del tratamiento con maraviroc con virus CXCR4 en pacientes con virus CCR5 en la basal, demostró que la población viral revirtió a tropismo CCR5 en 33 de 36 pacientes con más de 35 días de seguimiento.

En el momento del fallo con virus CXCR4, el modelo de resistencia a otros antirretrovirales parece similar al de la población con tropismo CCR5 en la situación basal, de acuerdo a los datos disponibles. Por lo tanto, en la selección del régimen de tratamiento, debe asumirse que los virus que forman parte de la población de virus con tropismo CXCR4 no detectados previamente (por ejemplo población viral menor) poseen el mismo patrón de resistencia que la población con tropismo CCR5.

Fallo con virus con tropismo CCR5:

Resistencia fenotípica: En los pacientes con virus con tropismo CCR5 en el momento del fallo al tratamiento con maraviroc, 22 de los 58 pacientes tenían virus con sensibilidad reducida a maraviroc. En los 36 pacientes restantes, no hubo evidencia de virus con sensibilidad reducida a maraviroc como se identificó mediante análisis virológicos exploratorios en un grupo representativo. El último grupo tenía marcadores relacionados con un bajo cumplimiento (niveles de fármaco bajos y variables y a menudo un resultado final de la TBO calculado con elevada sensibilidad residual). Maraviroc puede considerarse todavía activo si el valor del porcentaje máximo de inhibición (PMI) es $\geq 95\%$ (Ensayo Phenosense Entry) solamente en los pacientes con virus R5 que no respondan al tratamiento. No se ha determinado la actividad residual *in vivo* para virus con valores de PMI $<95\%$.

Resistencia genotípica: En este momento, no se pueden sugerir las mutaciones clave (Región V3) debido a la elevada variabilidad de la secuencia V3 y del bajo número de muestras analizadas.

Resultados clínicos

Estudios en Pacientes pretratados con tropismo CCR5:

Se ha investigado la eficacia clínica de maraviroc (en combinación con otros medicamentos antirretrovirales) sobre los niveles plasmáticos de ARN del VIH y el recuento de células CD4+ en dos ensayos pivotaes multicéntricos doble ciego y aleatorizados que están en curso (MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2, n=1076) en pacientes infectados por el VIH-1 con tropismo CCR5, determinado mediante el test Monogram Trofile.

Los pacientes elegibles para estos estudios habían sido expuestos previamente a al menos 3 clases de medicamentos antirretrovirales [≥ 1 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTI), ≥ 1 inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (INNTI), ≥ 2 inhibidores de la proteasa (IP), y/o enfuvirtida] o con resistencia documentada a por lo menos un miembro de cada clase. Los pacientes fueron randomizados en una proporción 2:2:1 a maraviroc 300 mg (equivalencia de dosis) una vez al día, dos veces al día o placebo, en combinación con un tratamiento de base optimizado consistente en 3 a 6 medicamentos antirretrovirales (excluido dosis bajas de ritonavir). El TBO fue seleccionado en base a la historia del sujeto antes del tratamiento y a las medidas basales de resistencia viral genotípicas y fenotípicas.

Tabla 4: Características demográficas y basales de los pacientes (estudios combinados MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2)

Características demográficas y basales	Maraviroc 300 mg dos veces al día + TBO N = 426	Placebo + TBO N = 209
Edad (años) (Rango, años)	46,3 21-73	45,7 29-72
Sexo masculino	89,7%	88,5%
Raza (Blanca, de Color, Otra)	85,2% / 12% / 2,8%	85,2% / 12,4% / 2,4%
Nivel basal medio del ARN VIH-1 (\log_{10} copias/ml)	4,85	4,86
Mediana del recuento basal de células CD4+ (células/mm ³)(rango, células/mm ³)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Carga Viral en el Screening ≥ 100.000 copias/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Recuento de células CD4+ basal ≤ 200 células/mm ³	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Número (porcentaje) de pacientes con puntuación GSS:		
0	102 (23,9%)	51 (24,4%)
1	138 (32,4%)	53 (25,4%)
2	80 (18,8%)	41 (19,6%)
≥ 3	104 (24,4%)	59 (28,2%)

Test de resistencias GeneSeq.

Se incluyó un número limitado de pacientes de origen étnico distinto del Caucásico en los ensayos clínicos pivotaes, por lo tanto, en dichas poblaciones de pacientes existen datos muy limitados.

El incremento medio en el recuento de células CD4+ desde la situación basal en pacientes que fallaron con un cambio del tropismo que resultó en tropismo dual/mixto ó CXCR4, en el grupo de maraviroc 300 mg dos veces al día + TBO (+56 células/mm³) fue mayor que el observado en pacientes que fallaron al placebo + TBO (+13,8 células/mm³) independientemente del tropismo.

Tabla 5: Resultados de eficacia en la semana 48 (estudios combinados MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2)

Resultados	Maraviroc 300 mg dos veces al día + TBO N=426	Placebo + TBO N=209	Diferencia ¹ (Intervalo de Confianza²)
ARN VIH-1 Cambio medio con respecto al basal (log copias/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327 , -0,783)
Porcentaje de pacientes con ARN VIH-1 <400 copias/ml	56,1%	22,5%	Odds ratio: 4,76 (3,24 - 7,00)
Porcentaje de pacientes con ARN del VIH-1 <50 copias/ml	45,5%	16,7%	Odds ratio: 4,49 (2,96 – 6,83)
Recuento de células CD4+ Cambio medio con respecto a la basal (células/μl)	122,78	59,17	63,13 (44,28 – 81,99) ²

¹ valores p < 0,0001

² Para todas las variables de eficacia los intervalos de confianza fueron del 95%, con excepción del Cambio de ARN VIH-1 con respecto al basal, para lo que fue del 97,5%

En un análisis retrospectivo de los estudios MOTIVATE con un ensayo más sensible para la detección de tropismo (Trofile ES), las tasas de respuesta (<50 copias/ml en la semana 48) en pacientes en los que en el punto de partida sólo se detectó virus CCR5-trópico, fueron un 48,2 % en aquellos tratados con maraviroc + TBO (n=328) y un 16,3 % en aquellos tratados con placebo + TBO (n=178).

Maraviroc 300 mg dos veces al día + TBO fue superior al placebo + TBO para todos los subgrupos de pacientes analizados (ver Tabla 6). Los pacientes con recuento CD4+ muy bajo en la situación basal (por ejemplo < 50 células/ μl) tuvieron una respuesta menos favorable. Este subgrupo tenía alto grado de marcadores de mal pronóstico, es decir, alto grado de resistencia y alta carga viral en la situación basal. Sin embargo, todavía se ha demostrado un beneficio significativo debido al tratamiento con maraviroc en comparación con el que fue demostrado con el placebo + TBO (ver tabla 6).

Tabla 6: Proporción de pacientes que alcanzaron <50 copias/ml a la Semana 48 por subgrupo (ensayos combinados MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2)

Subgrupos	ARN del HIV-1 <50 copias/ml	
	Maraviroc 300 mg dos veces al día + TBO N=426	Placebo + TBO N=209
Screening ARN VIH-1 (copias/ml):		
< 100.000	58,4%	26,0%
≥ 100.000	34,7%	9,5%
CD4+ basales (células/μl):		
< 50	16,5%	2,6%
50-100	36,4%	12,0%
101-200	56,7%	21,8%
201-350	57,8%	21,0%
≥ 350	72,9%	38,5%
Número de ARVs activos en el TBO ¹		
0	32,7%	2,0%
1	44,5%	7,4%
2	58,2%	31,7%
≥ 3	62%	38,6%

¹Basado en la puntuación GSS.

Ensayos en pacientes pretratados con tropismo no CCR5:

El ensayo A4001029 fue un ensayo exploratorio en pacientes infectados por VIH-1 con tropismo dual/mixto o CXCR4, con un diseño similar al del MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2. En este ensayo no se demostró ni superioridad ni no-inferioridad al placebo + TBO, aunque no se produjo un resultado adverso en la carga viral ni en el recuento de CD4+.

Ensayos en pacientes no tratados previamente (naïve):

Un estudio en marcha, aleatorizado y doble ciego (MERIT), está valorando maraviroc versus efavirenz, ambos en combinación con zidovudina/lamivudina (n=721, 1:1). Tras 48 semanas de tratamiento maraviroc no cumplió el criterio de no-inferioridad para la variable RNA VIH-1 <50 copias/ml (65,3 vs 69,3 respectivamente, límite inferior de intervalo de confianza -11,9%). Más pacientes tratados con maraviroc discontinuaron debido a falta de eficacia (43 vs 15) y, entre los pacientes con falta de eficacia, la proporción que adquirió resistencia a los INTI (principalmente a lamivudina) fue mayor en el brazo de maraviroc. Menos pacientes discontinuaron maraviroc debido a acontecimientos adversos (15 vs 49).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: La absorción de maraviroc es variable con múltiples picos. El pico medio de las concentraciones plasmáticas de maraviroc se alcanzó a las 2 horas (rango 0,5-4 horas) después de la administración de dosis únicas de comprimidos comerciales de 300 mg administrados por vía oral a voluntarios sanos. La farmacocinética de maraviroc oral no es proporcional a la dosis a lo largo del rango de dosis. La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 100 mg es del 23% y se espera que sea del 33% para 300 mg. Maraviroc es un sustrato para la P-glicoproteína transportadora de salida.

La administración concomitante de un comprimido de 300 mg con un desayuno de alto contenido graso disminuyó la C_{max} y el AUC de maraviroc en un 33% en voluntarios sanos. No hubo ninguna restricción alimenticia en los estudios que demostraron la eficacia y la seguridad de maraviroc (ver

sección 5.1). Por lo tanto, maraviroc puede administrarse con o sin alimentos a las dosis recomendadas (ver sección 4.2).

Distribución: maraviroc se une (aproximadamente en un 76%) a las proteínas plasmáticas humanas y muestra una afinidad moderada por la albúmina y la alfa-1 glicoproteína ácida. El volumen de distribución de maraviroc es de aproximadamente 194 L.

Biotransformación: los estudios en humanos e *in vitro* utilizando microsomas de hígado humano y enzimas expresadas han demostrado que maraviroc se metaboliza principalmente por el sistema del citocromo P450 a metabolitos que son básicamente inactivos frente al VIH-1. Los estudios *in vitro* indican que el CYP3A4 es la principal enzima responsable del metabolismo de maraviroc. Además, los estudios *in vitro* indican que las enzimas polimórficas, CYP2C9, CYP2D6 y CYP2C19, no contribuyen de forma significativa al metabolismo de maraviroc.

Maraviroc es el principal componente circulante (aproximadamente el 42% de radioactividad) después de una única dosis oral de 300 mg. El metabolito circulante más significativo en seres humanos es una amina secundaria (aproximadamente el 22% de radioactividad) obtenido por la N-desalquilación. Este metabolito polar no tiene actividad farmacológica significativa. Otros metabolitos son productos de la mono-oxidación y solamente son componentes menores de la radioactividad plasmática.

Eliminación: se realizó un estudio de balance masa/excreción utilizando una dosis única de 300 mg de maraviroc marcado con ^{14}C . Se recuperó aproximadamente el 20% del radiomarcado en la orina y el 76% en las heces durante un periodo de 168 horas. Maraviroc fue el principal componente presente en la orina (8% de la dosis de media) y heces (25% de la dosis de media). El resto se excretó como metabolitos. Tras la administración intravenosa (30mg), la semivida de maraviroc fue de 13,2 h, el 22% de la dosis fue excretada inalterada en la orina y los valores del aclaramiento renal fueron 44,0 L/h y 10,17 L/h respectivamente.

Población pediátrica: No se ha establecido la farmacocinética de maraviroc en pacientes pediátricos (ver sección 4.2)

Pacientes de edad avanzada: Se ha realizado un análisis poblacional de los estudios de Fase 1/2a y Fase 3 (16-65 años de edad) y no se ha observado efecto de la edad (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal: en un estudio se comparó la farmacocinética de una dosis única de 300 mg de maraviroc en sujetos con alteración renal grave ($\text{CL}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/min}$, $n=6$) y en estadio final de enfermedad renal (ESRD) con voluntarios sanos ($n=6$). La media geométrica del AUC_{inf} (%CV) para maraviroc fue la siguiente: voluntarios sanos (función renal normal) 1348,4 ng.h/ml (61%); alteración renal grave 4367,7 ng.h/ml (52%); ESRD (administración después de la diálisis) 2677,4 ng.h/ml (40%); y ESRD (administración antes de la diálisis) 2805,5 ng.h/ml (45%). La C_{max} (%CV) fue 335,6 ng/ml (87%) en voluntarios sanos (función renal normal); 801,2 ng/ml (56%) en alteración renal grave; 576,7 ng/ml (51%) en ESRD (administración después de la diálisis) y 478,5 ng/ml (38%) en ESRD (administración antes de la diálisis). La diálisis tuvo un efecto mínimo en la exposición en sujetos con ESRD. Las exposiciones observadas en sujetos con alteración renal grave y ESRD estaban dentro del rango observado en los estudios de dosis únicas de 300 mg maraviroc en voluntarios sanos con la función renal normal. Por tanto, no es necesario ajuste de dosis en pacientes con alteración renal en tratamiento con maraviroc sin inhibidores potentes del CYP3A4 (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

Además, el estudio comparó la farmacocinética de dosis múltiples de maraviroc en combinación con saquinavir/ritonavir 1000/100 mg BID (un inhibidor potente del CYP3A4) durante 7 días en sujetos con alteración renal leve ($\text{CL}_{\text{cr}} > 50$ y $\leq 80 \text{ ml/min}$, $n=6$) y alteración renal moderada ($\text{CL}_{\text{cr}} \geq 30$ y $\leq 50 \text{ ml/min}$, $n=6$) con voluntarios sanos ($n=6$). Se administró 150 mg de maraviroc a los sujetos del estudio, a diferentes intervalos de dosis (voluntarios sanos-cada 12 horas; alteración renal leve-cada 24 horas; alteración renal moderada-cada 48 horas). La concentración media (C_{med}) de maraviroc durante 24 horas fue 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml y 223,7 ng/ml en sujetos con función renal normal, con alteración renal leve y con alteración renal moderada, respectivamente. La C_{med} de maraviroc de 24-48

horas para sujetos con alteración renal moderada fue baja (C_{med} : 32,8 ng/ml). Por tanto, los intervalos de dosis de más de 24 horas en sujetos con alteración renal pueden resultar en exposiciones inadecuadas entre 24-48 horas.

Se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración renal en tratamiento con maraviroc y con inhibidores potentes del CYP3A4 (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

Insuficiencia hepática: Maraviroc se metaboliza y se elimina principalmente por el hígado. Un estudio comparó la farmacocinética de una dosis única de 300 mg de maraviroc en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh, n=8) e insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh, n=8) con la de sujetos sanos (n=8). La tasa media geométrica para la C_{max} y AUC_{final} fueron el 11% y 25% mayores respectivamente para sujetos con insuficiencia hepática leve, y el 32% y 46% mayores respectivamente para sujetos con insuficiencia hepática moderada, comparado con sujetos con función hepática normal. Los efectos de la insuficiencia hepática moderada pueden haber sido subestimados debido a los datos limitados en pacientes con capacidad metabólica disminuida y el mayor aclaramiento renal en estos sujetos. Por tanto, los resultados deberían ser interpretados con cautela. La farmacocinética de maraviroc no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

Raza: No se han observado diferencias relevantes entre Caucasianos, Asiáticos y sujetos de raza negra. La farmacocinética en otras razas no ha sido estudiada.

Sexo: No se han observado diferencias relevantes en la farmacocinética.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La actividad farmacológica principal (afinidad por receptores CCR5) estuvo presente en monos (100% de ocupación de receptores) y fue limitada en ratones, ratas, conejos y perros. En ratones y en seres humanos sin receptores CCR5 por delección genética, no se han notificado consecuencias adversas significativas.

Estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que maraviroc tiene el potencial de prolongar el intervalo QTc a dosis supratrapéuticas sin que se produjeran arritmias.

En los estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas se identificó el hígado como órgano diana principal para toxicidad (aumento de las transaminasas, hiperplasia del conducto biliar y necrosis).

El potencial carcinogénico de maraviroc fue evaluado en un estudio en ratones transgénicos de 6 meses de duración y en un estudio en ratas de 24 meses de duración. En ratones, no se notificó incremento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores a exposiciones sistémicas de 7 a 39 veces mayor que la exposición humana (medidas de 0-24 horas del AUC de la fracción libre) a la dosis de 300 mg, dos veces al día. En ratas, la administración de maraviroc a exposiciones sistémicas de 21 veces la exposición sistémica esperada en humanos produjo adenomas tiroideos asociados con cambios hepáticos adaptativos. Estos hallazgos son considerados de baja relevancia en humanos. Adicionalmente, se notificaron colangiocarcinomas (2/60 machos de 900 mg/kg) y colangiomas (1/60 hembras de 500 mg/kg) en las ratas en estudio a exposiciones sistémicas al menos 15 veces la exposición sistémica esperada en humanos.

Maraviroc no fue mutagénico ni genotóxico en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo* incluyendo el ensayo de mutación bacteriana inversa, el ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos y el test del micronúcleos de médula ósea de rata.

Maraviroc no deterioró el apareamiento ni la fertilidad de ratas hembras y machos y no afectó al esperma de las ratas machos tratadas hasta con 1.000 mg/kg. La exposición a este nivel de dosis correspondió a 39 veces el AUC clínica estimada de la fracción libre para una dosis de 300 mg dos veces al día.

Se realizaron estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos a dosis de hasta 39 y 34 veces el AUC clínica estimada de la fracción libre para una dosis de 300 mg dos veces al día. En conejos, 7 fetos tenían anomalías externas a dosis maternalmente tóxicas y 1 feto a la mitad de la dosis de 75 mg/kg.

Se realizaron estudios de desarrollo prenatal y postnatal en ratas a dosis de hasta 27 veces el AUC clínica estimada de la fracción libre para una dosis de 300 mg dos veces al día. Se observó un ligero aumento en la actividad motora en ratas machos con dosis altas tanto en las crías como en los adultos, mientras que no se observó ningún efecto en hembras. Otros parámetros de desarrollo de estas crías, incluyendo la fertilidad y el rendimiento reproductivo, no se vieron afectados por la administración materna de maraviroc.

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Hidrógeno fosfato de calcio anhidro
Almidón glicolato de sodio
Estearato de magnesio

Revestimiento

Poli (alcohol vinílico)
Dióxido de titanio
Macrogol 3350
Talco
Lecitina de Soja
Índigo carmín aluminium lake (E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños y un sello de inducción por calor de aluminio /polietileno que contienen 180 comprimidos recubiertos con película.

Blister de cloruro de polivinilo (PVC) con el reverso de aluminio, en cajas que contienen 30, 60, 90 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples que contienen 180 (2 cajas de 90) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION

ViiV Healthcare UK Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/418/001
EU/1/07/418/002
EU/1/07/418/003
EU/1/07/418/004
EU/1/07/418/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18 de septiembre de 2007
Fecha de la última renovación: 20 de julio 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CELSENTRI 300 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de maraviroc.

Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido recubierto con película de 300 mg contiene 1,68 mg de lecitina de soja.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película, ovalados, biconvexos, de color azul y grabados con “MVC 300”.

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

CELSENTRI, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos pretratados infectados solo por VIH-1 con tropismo CCR5 detectable (ver sección 4.2).

Esta indicación se basa en los datos de seguridad y eficacia de dos ensayos doble ciego, controlados con placebo, en pacientes pretratados (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento deber ser iniciado únicamente por un médico cualificado para el manejo de la infección por HIV.

Posología

Antes de administrar CELSENTRI se tiene que haber confirmado, con un método de detección debidamente validado y sensible, y utilizando una muestra de sangre obtenida recientemente, que el VIH-1 detectable es virus con tropismo CCR5 únicamente (es decir, que no se detecta virus con tropismo CXCR4 o dual/mixto). En los ensayos clínicos de CELSENTRI se utilizó el test Monogram Trofile (ver secciones 4.4 y 5.1). Actualmente se están evaluando otros tests fenotípicos y genotípicos. No se puede predecir de forma segura el tropismo viral mediante la historia del tratamiento ni mediante el análisis de muestras almacenadas.

No hay datos relativos a la reinstauración del tratamiento con CELSENTRI en pacientes en los que actualmente sólo se detecta VIH-1 con tropismo CCR5, y con historia previa de fallo a CELSENTRI (o a otros antagonistas CCR5) con virus CXCR4 o con tropismo dual/mixto. No hay datos relativos a la sustitución de un medicamento de otra clase de antirretrovirales a CELSENTRI en pacientes con carga viral indetectable. Deben considerarse opciones alternativas de tratamiento.

Adultos

La dosis recomendada de CELSENTRI es de 150 mg, 300 mg ó 600 mg dos veces al día dependiendo de las interacciones con el tratamiento antirretroviral combinado y con otros medicamentos que se administran de forma concomitante (ver Tabla 1 en sección 4.5).

Pacientes de edad avanzada

La experiencia en pacientes >65 años de edad es limitada (ver sección 5.2), por lo tanto, CELSENTRI debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia renal

En pacientes con un aclaramiento de creatinina de <80 ml/min, que reciben también inhibidores potentes del CYP3A4, el intervalo de dosis de maraviroc se debe ajustar a 150 mg una vez al día (ver secciones 4.4 y 4.5).

Ejemplos de agentes/regímenes con potente actividad de inhibición del CYP3A4 son:

- inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (con la excepción de tipranavir/ritonavir),
- cobicistat,
- itraconazol, voriconazol, claritromicina y telitromicina,
- telaprevir y boceprevir.

CELSENTRI se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) que están recibiendo inhibidores potentes del CYP3A4 (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son limitados y, por tanto, CELSENTRI debe ser utilizado con precaución en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de CELSENTRI en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles (ver sección 5.2).

Forma de administración

Vía oral.

CELSENTRI puede tomarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, al cacahuete, la soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfermedad hepática

La seguridad y la eficacia de maraviroc no han sido estudiadas específicamente en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos.

Se han notificado casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas en asociación con maraviroc. Asimismo, se ha observado un aumento en las reacciones adversas hepáticas con maraviroc en los ensayos en sujetos pretratados con infección por VIH, aunque no se produjo un incremento global en ACTG Grado 3/4 de las anomalías de las pruebas de función hepática (ver sección 4.8). Los casos de trastornos hepatobiliares notificados en pacientes naïve fueron poco frecuentes y equilibrados entre los grupos de tratamiento (ver sección 4.8). Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida hepatitis activa crónica, pueden experimentar un incremento de las anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser monitorizados de acuerdo con la práctica estándar.

Se debe considerar seriamente la interrupción del tratamiento con maraviroc en cualquier paciente con signos o síntomas de hepatitis aguda, en particular si se sospecha de hipersensibilidad relacionada con el medicamento, o con elevación de las transaminasas hepáticas junto con erupción u otros síntomas sistémicos de hipersensibilidad potencial (por ejemplo, erupción pruriginosa, eosinofilia o IgE elevada).

Debido a que los datos en pacientes co-infectados con hepatitis B/C son muy limitados, debe tenerse especial precaución al tratar estos pacientes con maraviroc. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B y/o C, por favor consulte también la información relevante del producto para estos medicamentos.

La experiencia en pacientes con función hepática reducida es limitada y, por lo tanto, maraviroc debe ser utilizado con precaución en esta población (ver secciones 4.2 y 5.2).

Reacciones graves de la piel e hipersensibilidad

En pacientes que toman CELSENTRI se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones graves y potencialmente amenazantes para la vida, en la mayoría de los casos cuando se administró concomitantemente con otros fármacos a los que se asocia estas reacciones. Estas reacciones incluyen erupciones, fiebre y a veces insuficiencia orgánica e insuficiencia hepática. Si se desarrollan signos o síntomas de reacciones graves de la piel o hipersensibilidad, se debe discontinuar inmediatamente CELSENTRI y los otros medicamentos sospechosos. Se debe monitorizar el estado clínico y bioquímico de la sangre e iniciar la apropiada terapia sintomática.

Seguridad cardiovascular

Existen datos limitados sobre el uso de maraviroc en pacientes con enfermedad cardiovascular grave, por lo que se debe tener precaución cuando estos pacientes sean tratados con maraviroc. En los estudios pivotaes con pacientes pretratados, los acontecimientos de enfermedad coronaria fueron más frecuentes en los pacientes tratados con maraviroc que en los pacientes del brazo placebo (11 en 609 Pacientes-Año vs 0 en 111 Pacientes-Año de seguimiento). En pacientes naïve estos acontecimientos ocurrieron en una proporción baja similar con maraviroc y control (efavirenz).

Hipotensión postural

En los ensayos con voluntarios sanos se observaron casos de hipotensión postural sintomática con una mayor frecuencia cuando se administró maraviroc a dosis más altas que la dosis recomendada, que con placebo. Se debe tener precaución al administrar maraviroc en pacientes que están recibiendo de forma concomitante medicación que se sabe que disminuye la tensión arterial. Maraviroc también se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes que tengan factores de riesgo o antecedentes de hipotensión postural. Los pacientes con co-morbilidades cardiovasculares podrían presentar un riesgo aumentado de acontecimientos adversos cardiovasculares desencadenados por la hipotensión postural.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave que están en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A o inhibidores de la proteasa (IPs) potenciados y con maraviroc pueden presentar un mayor riesgo de hipotensión postural. Este riesgo es debido al incremento potencial de las concentraciones máximas plasmáticas de maraviroc cuando se co-administra maraviroc con inhibidores potentes del CYP3A o IPs potenciados en estos pacientes.

Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se insta un tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento antirretroviral combinado. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o

localizadas y neumonía causada por *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente conocido como *Pneumocystis carinii*). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e iniciar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Tropismo

Se debe administrar maraviroc como parte de un régimen antirretroviral combinado. Maraviroc debe ser combinado de forma óptima con otros antirretrovirales a los que el virus del paciente sea sensible (ver sección 5.1).

Solo debe utilizarse maraviroc si se detecta únicamente VIH-1 con tropismo CCR5 (es decir, cuando no se detecta virus con tropismo CXCR4 ni dual/mixto), determinado por un método de detección debidamente validado y sensible (ver las secciones 4.1, 4.2 y 5.1). En los ensayos clínicos de maraviroc se utilizó el test Monogram Trofile. Actualmente se están evaluando otros tests fenotípicos y genotípicos. No se puede predecir el tropismo viral mediante la historia del tratamiento ni mediante análisis de muestras almacenadas.

En el transcurso del tiempo, se producen cambios de tropismo en el virus de los pacientes infectados por VIH-1. Por tanto, es necesario iniciar el tratamiento lo antes posible una vez se tenga el resultado del test de tropismo.

Se ha visto que el patrón de resistencias es similar en virus CXCR4 de poblaciones virales minoritarias inicialmente indetectables, que en virus con tropismo CCR5.

No se recomienda el uso de maraviroc en pacientes no tratados previamente (naïve), en base a los resultados obtenidos en un ensayo clínico en esta población (ver sección 5.1).

Ajuste de dosis

Los médicos deben asegurarse de que se hace un ajuste de dosis apropiado de maraviroc cuando se administra concomitantemente con inhibidores y/o inductores del CYP3A4 puesto que las concentraciones de maraviroc y sus efectos terapéuticos pueden verse afectados (ver secciones 4.2 y 4.5). Por favor, consulte también el Resumen de las Características del Producto o Ficha Técnica de los otros medicamentos antirretrovirales utilizados en la combinación.

Información para el Paciente

Los pacientes deben ser advertidos de que no se ha demostrado que los tratamientos antirretrovirales, incluido CELSENTRI, prevengan el riesgo de transmisión del VIH a otras personas por contacto sexual o por contaminación con sangre. Deben seguir utilizando todas las precauciones adecuadas. También se debe informar a los pacientes que CELSENTRI no es una cura para la infección por el VIH-1.

Osteonecrosis

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunosupresión grave e índice de masa corporal elevado), se han notificado casos de osteonecrosis especialmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Efecto potencial sobre la inmunidad

Los antagonistas CCR5 pueden alterar la respuesta inmune a ciertas infecciones. Esto debe tenerse presente cuando se estén tratando infecciones como la tuberculosis activa o infecciones fúngicas invasoras. La incidencia de infecciones determinantes de SIDA en los ensayos pivotaes fue similar en el grupo de maraviroc y el brazo placebo.

Lecitina de soja:

CELSENTRI contiene lecitina de soja. Si un paciente presenta hipersensibilidad al cacahuete o a la soja, no debe utilizarse CELSENTRI.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Maraviroc es un sustrato del citocromo P450 CYP3A4. La administración concomitante de maraviroc con medicamentos inductores del CYP3A4 puede disminuir las concentraciones de maraviroc y reducir sus efectos terapéuticos. La administración conjunta de maraviroc con medicamentos inhibidores del CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de maraviroc. Se recomienda realizar un ajuste de dosis de maraviroc cuando se administra maraviroc de forma concomitante con inhibidores y/o inductores del CYP3A4. A continuación se proporciona más información sobre la administración concomitante de medicamentos (ver tabla 1).

Los estudios en microsomas hepáticos humanos y los sistemas enzimáticos recombinantes han demostrado que maraviroc no inhibe ninguna de las principales enzimas P450 a las concentraciones clínicamente relevantes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4). Maraviroc no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de midazolam, de los anticonceptivos etinilestradiol y levonorgestrel, ni sobre la proporción de 6β -hidroxicortisol/cortisol en orina, lo que sugiere que no hay inhibición ni inducción del CYP3A4 *in vivo*. A exposiciones mayores de maraviroc no se puede descartar una inhibición potencial del CYP2D6. Basándose en los datos *in vitro* y clínicos, el potencial de maraviroc para modificar la farmacocinética de medicamentos administrados conjuntamente es bajo.

El aclaramiento renal representa aproximadamente el 23% del aclaramiento total de maraviroc, cuando se administra maraviroc sin inhibidores del CYP3A4. Dado que están implicados procesos pasivos y activos, es posible que se produzca competencia para la eliminación con otros principios activos que se eliminan por vía renal. Sin embargo, la administración concomitante de maraviroc con tenofovir (un sustrato para la eliminación renal) y cotrimoxazol (contiene trimetoprim, un inhibidor del transporte de cationes a nivel renal) no demostró ningún efecto sobre la farmacocinética de maraviroc. Además, en la administración concomitante de maraviroc y lamivudina/zidovudina no se observó ningún efecto de maraviroc sobre la farmacocinética de lamivudina (aclaramiento principalmente renal) o zidovudina (metabolismo no-P450 y aclaramiento renal). Maraviroc inhibe la glicoproteína-P *in vitro* (IC₅₀ es 183 μ M). Sin embargo, maraviroc no afecta de manera significativa a la farmacocinética de la digoxina *in vivo*. No puede excluirse que maraviroc puede aumentar la exposición al sustrato de la glicoproteína-P, dabigatran etexilato.

Tabla 1: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis de CELSENTRI utilizada en el estudio)	Efectos sobre los niveles de principio activo Cambio en la media geométrica, si no se especifica otra cosa	Recomendaciones relativas a la coadministración
ANTINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
Potenciadores farmacocinéticos		
Cobicistat	Interacción no estudiada. Cobicistat es un potente inhibidor del CYP3A.	Cuando se administre conjuntamente con un tratamiento que contenga cobicistat, se debe disminuir la dosis de CELSENTRI a 150 mg dos veces al día
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (INTIs)		
Lamivudina 150 mg dos veces al día (BID) (maraviroc 300 mg BID)	Lamivudina AUC ₁₂ : ↔ 1,13 Lamivudina C _{max} : ↔ 1,16 Concentraciones de maraviroc no determinadas, no se espera efecto	No se ha visto/no se espera interacción significativa. <u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día y los INTIs pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.</u>
Tenofovir 300 mg una vez al día (QD) (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ 1,03 Maraviroc C _{max} : ↔ 1,03 Concentraciones de tenofovir no determinadas, no se espera efecto.	
Zidovudina 300 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Zidovudina AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Zidovudina C _{max} : ↔ 0,92 Concentraciones de maraviroc no determinadas, no se espera efecto	
Inhibidores de la integrasa		
Elvitegravir/ritonavir 150/100mg QD (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maraviroc C _{max} : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4,23 (3,47-5,16) Elvitegravir AUC ₂₄ : ↔ 1.07 (0,96-1,18) Elvitegravir C _{max} : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C ₂₄ : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Elvitegravir como agente único, sólo está indicado en combinación con ciertos IPs potenciados con ritonavir. No se espera que elvitegravir por si solo afecte a la exposición de maraviroc en un grado clínicamente relevante y el efecto observado se atribuye a ritonavir. Así, se debe modificar la dosis de CELSENTRI en consonancia con la recomendación para la coadministración con la respectiva combinación IP /ritonavir (ver “Inhibidores de la proteasa del VIH”).
Raltegravir 400 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0.86 Maraviroc C _{max} : ↓ 0.79 Raltegravir AUC ₁₂ : ↓ 0.63 Raltegravir C _{max} : ↓ 0.67 Raltegravir C ₁₂ : ↓ 0.72	No se ha visto interacción clínicamente significativa. <u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día y raltegravir pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.</u>

<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (INNTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0,55 Maraviroc C _{max} : ↓ 0.49 Concentraciones de efavirenz no determinadas, no se espera efecto	<u>La dosis de CELSENTRI debe aumentarse a 600 mg dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz en ausencia de un inhibidor potente del CYP3A4.</u> Para la combinación con efavirenz + IP, ver las recomendaciones específicas más adelante.
Etravirina 200 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0.47 Maraviroc C _{max} : ↓ 0.40 Etravirina AUC ₁₂ : ↔ 1.06 Etravirina C _{max} : ↔ 1.05 Etravirina C ₁₂ : ↔ 1.08	<u>Etravirina solo está aprobado para su uso con inhibidores de la proteasa potenciados.</u> Para la combinación con etravirina + IP, ver abajo.
Nevirapina 200 mg BID (maraviroc 300 mg Dosis Única)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ comparado con controles históricos Maraviroc C _{max} : ↑ comparado con controles históricos Concentraciones de nevirapina no determinadas, no se espera efecto	La comparación con el control histórico sugiere que <u>CELSENTRI 300 mg y nevirapina pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.</u>
<i>Inhibidores de la proteasa del VHC</i>		
Boceprevir 800 mg TID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 3,02 (2,53; 3,59) Maraviroc C _{max} : ↑ 3,33 (2,54; 4,36) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 2,78 (2,40-3,23) No es probable que las concentraciones de boceprevir se vean afectadas por la coadministración de maraviroc (basado en datos históricos y la vía de eliminación de boceprevir).	Maraviroc 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con boceprevir
Telaprevir 750 mg TID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 9,49 (7,94; 11,34) Maraviroc C _{max} : ↑ 7.81 (5,92; 10,32) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 10.17 (8,73-11,85) No es probable que las concentraciones de telaprevir se vean afectadas por la coadministración de maraviroc (basado en datos históricos y la vía de eliminación de telaprevir).	Maraviroc 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con telaprevir
<i>Inhibidores de la proteasa (IPs) del VIH</i>		
Atazanavir 400 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 3,57 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,09 Concentraciones de atazanavir no determinadas, no se espera efecto	<u>La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con un IP; excepto en combinación con tipranavir/ritonavir, donde la dosis de CELSENTRI debe ser de 300 mg BID.</u>
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 4,88 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,67 Concentraciones de atazanavir/ritonavir no determinadas, no se espera efecto	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 3,95 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,97 Concentraciones de lopinavir/ritonavir no determinadas, no se espera efecto	

Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 9,77 Maraviroc C _{max} : ↑ 4,78 Concentraciones de saquinavir/ritonavir no determinadas, no se espera efecto	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 4,05 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,29 Las concentraciones de darunavir y ritonavir fueron consistentes con los datos históricos.	
Nelfinavir	Los datos disponibles sobre la coadministración con nelfinavir son limitados. Nelfinavir es un inhibidor potente del CYP3A4 y es de esperar que aumente las concentraciones de maraviroc	
Indinavir	Los datos disponibles sobre la coadministración con indinavir son limitados. Indinavir es un inhibidor potente del CYP3A4. El análisis PK de población en los ensayos fase 3 sugieren que la reducción de dosis de maraviroc cuando se coadministra con indinavir proporciona una exposición adecuada de maraviroc	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↔ 1,02 Maraviroc C _{max} : ↔ 0,86 Las concentraciones de tipranavir/ritonavir fueron consistentes con los datos de la historia clínica.	
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,49 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,52 Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4,74 Amprenavir AUC ₁₂ : ↓ 0,65 Amprenavir C _{max} : ↓ 0,66 Amprenavir C ₁₂ : ↓ 0,64 Ritonavir AUC ₁₂ : ↓ 0,66 Ritonavir C _{max} : ↓ 0,61 Ritonavir C ₁₂ : ↔ 0,86	<u>No se recomienda el uso concomitante. Se han observado reducciones significativas en la C_{min} de amprenavir que pueden dar lugar a fracaso virológico de los pacientes</u>
INNTI + IP		
Efavirenz 600 mg QD + lopinavir/ritonavir 400mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,53 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,25 Concentraciones de efavirenz, lopinavir/ritonavir no determinadas, no se espera efecto	<u>La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz y un IP (excepto tipranavir/ritonavir, donde la dosis debe ser 600 mg dos veces al día).</u>
Efavirenz 600 mg QD + saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc ABC ₁₂ : ↑ 5,00 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,26 Concentraciones de efavirenz, saquinavir/ritonavir no determinadas, no se espera efecto	No se recomienda el uso concomitante de CELSENTRI y fosamprenavir/ritonavir

Efavirenz y atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir	No estudiado. En base al grado de inhibición por atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir en ausencia de efavirenz, se espera un incremento de la exposición	
Etravirina y darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg BID)	<p>Maraviroc AUC₁₂: ↑ 3.10 Maraviroc C_{max}: ↑ 1.77</p> <p>Etravirina AUC₁₂: ↔ 1.00 Etravirina C_{max}: ↔ 1.08 Etravirina C₁₂: ↓ 0.81</p> <p>Darunavir AUC₁₂: ↓ 0.86 Darunavir C_{max}: ↔ 0.96 Darunavir C₁₂: ↓ 0.77</p> <p>Ritonavir AUC₁₂: ↔ 0.93 Ritonavir C_{max}: ↔ 1.02 Ritonavir C₁₂: ↓ 0.74</p>	<p><u>La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con etravirina y un.</u></p> <p>No se recomienda el uso concomitante de CELSENTRI y fosamprenavir/ritonavir</p>
Etravirina y lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir	No estudiado. En base al grado de la inhibición por lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir en ausencia de etravirina, se espera un incremento de la exposición.	
ANTIBIÓTICOS		
Sulfametoxazol/Trimetoprim 800 mg/160 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	<p>Maraviroc AUC₁₂: ↔ 1,11 Maraviroc C_{max}: ↔ 1,19</p> <p>Concentraciones de sulfametoxazol/trimetoprim no determinadas, no se espera efecto.</p>	<u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día y sulfametoxazol/trimetoprim pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.</u>
Rifampicina 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	<p>Maraviroc AUC: ↓ 0,37 Maraviroc C_{max}: ↓ 0,34</p> <p>Concentraciones de rifampicina no determinadas, no se espera efecto</p>	<u>La dosis de CELSENTRI debe incrementarse a 600 mg dos veces al día cuando se coadministra con rifampicina en ausencia de inhibidor potente del CYP3A4. Este ajuste de dosis no ha sido estudiado en pacientes HIV. Ver sección 4.4.</u>
Rifampicina + efavirenz	La combinación con dos inductores no se ha estudiado. Puede haber riesgo de obtener niveles subóptimos con riesgo de pérdida de respuesta virológica y desarrollo de resistencias	<u>No se recomienda la coadministración de CELSENTRI con rifampicina+efavirenz.</u>
Rifabutina + IP	No estudiado. Rifabutina se considera que es un inductor más débil que rifampicina. Cuando se combina rifabutina con inhibidores de la proteasa que son inhibidores potentes del CYP3A4 se espera un efecto inhibitorio neto sobre maraviroc	<p><u>La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con rifabutina y un IP (excepto tipranavir/ritonavir, donde la dosis debe ser de 300 mg dos veces al día). Ver también sección 4.4.</u></p> <p>No se recomienda el uso concomitante de CELSENTRI y fosamprenavir/ritonavir</p>
Claritromicina,	No estudiado, pero ambos son inhibidores	<u>La dosis de CELSENTRI debe</u>

Telitromicina	potentes del CYP3A4 y es de esperar que aumenten las concentraciones de maraviroc.	<u>reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con claritromicina y telitromicina.</u>
ANTIFÚNGICOS		
Ketoconazol 400 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC _{tau} : ↑ 5,00 Maraviroc C _{max} : ↑ 3,38 Concentraciones de ketoconazol no determinadas, no se espera efecto	<u>La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con ketoconazol.</u>
Itraconazol	No estudiado. Itraconazol es un inhibidor potente del CYP3A4 y es de esperar que aumente la exposición de maraviroc	<u>La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con itraconazol.</u>
Fluconazol	Fluconazol es considerado un inhibidor moderado del CYP3A4. Los estudios PK poblacionales sugieren que no se requiere ajuste de dosis de maraviroc.	<u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día debe administrarse con precaución cuando se coadministra con fluconazol.</u>
ANTIVIRALES		
Agentes VHC	No se han estudiado interferón pegilado y ribavirina, no se espera interacción.	<u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día y el interferon pegilado o ribavirina pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.</u>
FARMACOS PARA TRATAR ADICCIONES		
Metadona	No estudiado, no se espera interacción	<u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día y metadona pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.</u>
Buprenorfina	No estudiado, no se espera interacción	<u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día y buprenorfina pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.</u>
AGENTES ANTILIPEMIANTES		
Estatinas	No estudiado, no se espera interacción	<u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día puede coadministrarse con estatinas, sin ajuste de dosis.</u>
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina 0,25 mg Dosis única (maraviroc 300 mg BID)	Digoxina. AUC _t : ↔ 1,00 Digoxina. C _{max} : ↔ 1,04 Concentraciones de maraviroc no determinadas, no se espera interacción	<u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día puede coadministrarse con digoxina, sin ajuste de dosis.</u> <u>No se ha estudiado el efecto de una dosis de 600 mg de maraviroc BID sobre la digoxina.</u>
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Etinilestradiol 30 microgramos QD (maraviroc 100 mg BID)	Etinilestradiol. AUC _t : ↔ 1,00 Etinilestradiol. C _{max} : ↔ 0,99 Concentraciones de maraviroc no determinadas, no se espera interacción	<u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día y etinilestradiol pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.</u>
Levonorgestrel 150 microgramos QD (maraviroc 100 mg BID)	Levonorgestrel. AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Levonorgestrel. C _{max} : ↔ 1,01 Concentraciones de maraviroc no determinadas, no se espera interacción	<u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día y levonorgestrel pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.</u>

<i>SEDANTES</i>		
Benzodiazepinas		
Midazolam 7.5 mg Dosis Única (maraviroc 300 mg BID)	Midazolam. AUC: ↔ 1,18 Midazolam. C _{max} : ↔ 1,21 Concentraciones de maraviroc no determinadas, no se espera interacción	<u>CELSENTRI 300 mg dos veces al día y midazolam pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.</u>
<i>PLANTAS MEDICINALES</i>		
Hierba de San Juan <u>(<i>Hypericum</i> <i>Perforatum</i>)</u>	La coadministración de maraviroc con la Hierba de San Juan se espera que disminuya substancialmente las concentraciones de maraviroc y pueden resultar niveles subóptimos de maraviroc y producir pérdida de la respuesta virológica y posible aparición de resistencia a maraviroc.	<u>No se recomienda el uso concomitante de maraviroc y la Hierba de San Juan o de productos que contienen Hierba de San Juan.</u>

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos clínicos disponibles consistentes sobre la exposición durante el embarazo. Los estudios en ratas y conejos demostraron toxicidad reproductiva con la exposición a altas dosis. La actividad farmacológica primaria (afinidad por el receptor CCR5) fue limitada en esas especies (ver sección 5.3). Maraviroc solo debe utilizarse durante el embarazo si el posible efecto beneficioso justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Los estudios en ratas lactantes indican que maraviroc se excreta extensamente en la leche de las ratas. La actividad farmacológica principal (afinidad por receptores CCR5) era limitada en estas especies. Se desconoce si maraviroc se excreta en la leche humana. Debe advertirse a las madres para que no den el pecho si están tomando maraviroc debido a la transmisión potencial del VIH, así como para evitar cualquier posible reacción adversa en los lactantes.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de maraviroc en la fertilidad humana. En ratas, no hubo efectos adversos sobre la fertilidad masculina ni femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Maraviroc puede causar mareo. Debe informarse a los pacientes que si se sienten mareados deben evitar realizar actividades potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de maraviroc se basa en los datos obtenidos de 1.374 pacientes infectados por VIH-1 que recibieron al menos una dosis de maraviroc durante los ensayos clínicos de fase 2b/3. Esta cifra incluye 426 pacientes pretratados y 360 pacientes naïve que recibieron la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día y 588 pacientes pretratados y pacientes naïve que recibieron 300 mg una vez al día. La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento se basa en los datos combinados de los dos ensayos de Fase 2b/3 en pacientes adultos pretratados (MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2) y de un ensayo en pacientes adultos naïve (MERIT) infectados por VIH-1 con tropismo CCR5 (ver secciones 4.4 y 5.1).

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia en los ensayos de Fase 2b/3 fueron náuseas, diarrea, fatiga y dolor de cabeza. Estas reacciones adversas fueron frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). La frecuencia de notificación de estas reacciones adversas, así como la tasa de interrupción debido a cualquier reacción adversa fue similar en pacientes que recibían maraviroc en los ensayos de Fase 2b/3 comparado con pacientes que recibían sólo el comparador.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran según la frecuencia y mediante la clasificación de órganos y sistemas. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La frecuencia se define como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas y las anomalías en las pruebas de laboratorio que figuran a continuación no están ajustadas a la exposición.

A continuación se presenta la tabla de las reacciones adversas clínicamente importantes y de intensidad moderada o superior que ocurrieron en mayor proporción en los pacientes que recibían tratamiento con maraviroc en los ensayos de fase 2b/3 que en el comparador. Las reacciones adversas de los ensayos clínicos de la tabla 2 fueron consideradas por los investigadores como posiblemente relacionadas con el estudio del fármaco.

Tabla 2: Reacciones adversas clínicamente importantes de intensidad moderada o superior que han ocurrido en mayor proporción en entre los pacientes que recibían maraviroc, que en el comparador

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía, candidiasis esofágica	poco frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer del conducto biliar, linfoma difuso de células B grandes, enfermedad de Hodgkin, metástasis en hueso, metástasis en hígado, metástasis en peritoneo, cáncer nasofaríngeo, carcinoma de esófago	rara
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	frecuente
	Pancitopenia, granulocitopenia	rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio	frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones, trastornos convulsivos	poco frecuente
Trastornos cardiacos	Angina de pecho	rara
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, flatulencia, náuseas	frecuente
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada	frecuente
	Hiperbilirrubinemia, gammaglutamiltransferasa elevada	poco frecuente
	Hepatitis tóxica, fallo hepático, cirrosis hepática, fosfatasa alcalina en	rara
	Insuficiencia hepática con características alérgicas	muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*	Erupción	frecuente
	Síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólisis epidérmica tóxica	rara/ no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Miositis, creatinfosfokinasa elevada en sangre	poco frecuente
	Atrofia muscular	rara
Trastornos renales y urinarios	Fallo renal, proteinuria	poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	frecuente

* Las reacciones de la piel y hepáticas pueden ocurrir como eventos únicos o en combinación. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado, normalmente dentro de las 2-6 semanas después del inicio del tratamiento, incluyendo erupción, fiebre, eosinofilia y reacciones de hígado, ver también sección 4.4.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o latentes en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC). También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento

antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de síncope causado por la hipotensión postural.

Anomalías de Laboratorio

En la tabla 3 se muestran las anomalías de grado 3-4 (Criterio ACTG) con una incidencia $\geq 1\%$ en base al cambio máximo de los valores de las pruebas de laboratorio, con independencia de los valores basales.

Tabla 3: Anomalías de Grado 3-4 (Criterios ACTG) con una incidencia $\geq 1\%$ en base al cambio máximo de los valores de las pruebas de laboratorio, independientemente de los valores basales de los ensayos MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2 (análisis combinado, hasta la semana 48)

Parámetro de laboratorio	Límite	Maraviroc 300 mg dos veces al día + TBO N =421* (%)	Placebo + TBO N =207* (%)
Trastornos hepatobiliares			
Aspartato aminotransferasa	>5.0x LSN	4,8	2,9
Alanina aminotransferasa	>5.0x LSN	2,6	3,4
Bilirrubina total	>5.0x LSN	5,5	5,3
Trastornos hepatobiliares			
Amilasa	>2.0x LSN	5,7	5,8
Lipasa	>2.0x LSN	4,9	6,3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Recuento absoluto de neutrófilos	<750/mm ³	4,3	1,9

LSN: Límite Superior del Normal

TBO: Terapia de Base Optimizada

* Porcentajes basados en el total de los pacientes evaluados para cada parámetro de laboratorio

Los estudios MOTIVATE se extendieron más allá de 96 semanas, con una fase observacional ampliada a 5 años con el fin de evaluar la seguridad a largo plazo de maraviroc. La Seguridad a Largo Plazo /Variables Seleccionadas (LTS/SE) incluyeron muerte, eventos definitivos de SIDA, insuficiencia hepática, infarto de miocardio/ isquemia cardiaca, neoplasias, rabdomiólisis y otros eventos infecciosos graves con el tratamiento con maraviroc. La incidencia de estas variables seleccionadas para sujetos tratados con maraviroc en esta fase observacional, fue consistente con la incidencia en anteriores puntos de tiempo en los estudios.

En pacientes naïve, la incidencia de anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 utilizando el criterio ACTG fue similar entre el grupo de tratamiento de maraviroc y de efavirenz.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#)

4.9 Sobredosis

La dosis más alta administrada en los ensayos clínicos fue de 1200 mg. La reacción adversa limitante de la dosis fue la hipotensión postural.

Se observó la prolongación del intervalo QT en perros y monos con concentraciones plasmáticas 6 y 12 veces mayores, respectivamente, de las esperadas en seres humanos con la dosis máxima recomendada de 300 mg dos veces al día. Sin embargo, no se observó prolongación del QT clínicamente significativa en comparación con placebo + TBO en los ensayos clínicos de Fase 3, utilizando la dosis recomendada de maraviroc, o en un estudio farmacocinético específico para evaluar el potencial de maraviroc para prolongar el intervalo QT.

No existe un antídoto específico para la sobredosis con maraviroc. El tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas generales de soporte incluyendo el mantenimiento del paciente en posición supina y una evaluación minuciosa de las constantes vitales, tensión arterial y ECG.

En el caso de que estuviera indicada la eliminación de maraviroc activo no absorbido se debe hacer mediante emesis o lavado gástrico. La administración de carbón activado también puede utilizarse para ayudar a eliminar el principio activo no absorbido. Como maraviroc se une moderadamente a proteínas, la diálisis puede ser beneficiosa para eliminar este medicamento. El control adicional, debe ser el recomendado por el Centro Nacional de Toxicología siempre que sea posible.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de acción directa, otros antivirales, código ATC: J05AX09

Mecanismo de acción

Maraviroc pertenece a una clase terapéutica denominada antagonistas de CCR5. Maraviroc se une selectivamente al co-receptor humano de quimioquinas CCR5, impidiendo la entrada en las células del VIH-1 con tropismo CCR5.

Actividad antiviral *in vitro*

Maraviroc no presenta actividad antiviral *in vitro* frente a virus que pueden utilizar CXCR4 como co-receptor de entrada (virus con tropismo dual o virus con tropismo CXCR4, conjuntamente denominados en adelante como “virus CXCR4”). El valor EC₉₀ sérico ajustado en 43 aislados clínicos principales de VIH-1 fue 0,57 (0,06 – 10,7) ng/ml sin cambios significativos entre los diferentes subtipos evaluados. La actividad antiviral de maraviroc frente al VIH-2 no ha sido estudiada. Para ampliar detalles, por favor, consulte con:

<http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/eparintro>

Cuando se utilizó con otros medicamentos antirretrovirales en cultivos celulares, la combinación de maraviroc no antagonizó una variedad de INTIs, INNTI IP ni el inhibidor de la fusión del VIH enfuvirtida.

Resistencia

Puede producirse escape viral de maraviroc por dos vías: la selección del virus que puede utilizar CXCR4 como co-receptor de entrada (virus CXCR4) o la selección de virus que continúa utilizando exclusivamente CCR5 (virus con tropismo CCR5).

In vitro:

Se han seleccionado *in vitro* variantes del VIH-1 con una sensibilidad reducida a maraviroc, mediante pasos seriados de dos virus con tropismo CCR5 (0 cepas de laboratorio, 2 aislados clínicos). Los virus resistentes a maraviroc permanecieron con tropismo CCR5 y no hubo conversión de virus con tropismo CCR5 a virus CXCR4

Resistencia fenotípica: Las curvas concentración-respuesta para los virus resistentes a maraviroc se caracterizaban fenotípicamente por curvas que no alcanzaron el 100% de inhibición en los ensayos utilizando diluciones seriadas de maraviroc. El cambio tradicional de orden IC₅₀/IC₉₀ no fue un

parámetro útil para medir la resistencia fenotípica, ya que en ocasiones esos valores permanecen inalterados a pesar de una reducción significativa de la sensibilidad.

Resistencia genotípica: se ha encontrado que las mutaciones se acumulan en la región de la glicoproteína gp 120 (proteína viral que se une al co-receptor CCR5). La posición de estas mutaciones no fue consistente entre los distintos aislados. Por tanto, se desconoce la relevancia de estas mutaciones en la sensibilidad a maraviroc en otros virus.

Resistencia cruzada *in vitro*:

Los aislados clínicos del VIH-1 resistentes a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTI), a inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (INNTI), a inhibidores de la proteasa (IP) y a enfuvirtida, eran sensibles a maraviroc en líneas celulares. Los virus resistentes a maraviroc obtenidos *in vitro* permanecieron sensibles al inhibidor de la fusión enfuvirtida, y al inhibidor de la proteasa saquinavir.

In vivo:

Pacientes pretratados

En los ensayos pivotaes (MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2), el 7,6% de los pacientes tuvieron un cambio de tropismo de CCR5 a CXCR4 o dual/mixto entre el screening y la situación basal (un periodo de 4-6 semanas).

Fallo con virus CXCR4:

Se detectaron virus CXCR4 en aproximadamente el 60% de los sujetos en los que falló el tratamiento con maraviroc, en comparación con el 6% de los sujetos que experimentaron fracaso al tratamiento en el brazo con placebo + TBO. Para investigar el origen probable del virus CXCR4 surgido durante el tratamiento, se realizó un análisis clonal detallado en virus de 20 sujetos representativos (16 sujetos del brazo de tratamiento con maraviroc y 4 del brazo con placebo + TBO) en los que se detectó virus CXCR4 con el fallo del tratamiento. Este análisis indicó que el virus CXCR4 emergió de un reservorio de virus CXCR4 preexistente no detectado en la situación basal, mas que de mutaciones del virus con tropismo CCR5 presente en la basal. Un análisis del tropismo después del fallo del tratamiento con maraviroc con virus CXCR4 en pacientes con virus CCR5 en la basal, demostró que la población viral revirtió a tropismo CCR5 en 33 de 36 pacientes con más de 35 días de seguimiento.

En el momento del fallo con virus CXCR4, el modelo de resistencia a otros antirretrovirales parece similar al de la población con tropismo CCR5 en la situación basal, de acuerdo a los datos disponibles. Por lo tanto, en la selección del régimen de tratamiento, debe asumirse que los virus que forman parte de la población de virus con tropismo CXCR4 no detectados previamente (por ejemplo población viral menor) poseen el mismo patrón de resistencia que la población con tropismo CCR5.

Fallo con virus con tropismo CCR5:

Resistencia fenotípica: En los pacientes con virus con tropismo CCR5 en el momento del fallo al tratamiento con maraviroc, 22 de los 58 pacientes tenían virus con sensibilidad reducida a maraviroc. En los 36 pacientes restantes, no hubo evidencia de virus con sensibilidad reducida a maraviroc como se identificó mediante análisis virológicos exploratorios en un grupo representativo. El último grupo tenía marcadores relacionados con un bajo cumplimiento (niveles de fármaco bajos y variables y a menudo un resultado final de la TBO calculado con elevada sensibilidad residual). Maraviroc puede considerarse todavía activo si el valor del porcentaje máximo de inhibición (PMI) es $\geq 95\%$ (Ensayo Phenosense Entry) solamente en los pacientes con virus R5 que no responden al tratamiento. No se ha determinado la actividad residual *in vivo* para virus con valores de PMI $<95\%$.

Resistencia genotípica: En este momento, no se pueden sugerir las mutaciones clave (Región V3) debido a la elevada variabilidad de la secuencia V3 y del bajo número de muestras analizadas.

Resultados clínicos

Estudios en Pacientes pretratados con tropismo CCR5:

Se ha investigado la eficacia clínica de maraviroc (en combinación con otros medicamentos antirretrovirales) sobre los niveles plasmáticos de ARN del VIH y el recuento de células CD4+ en dos ensayos pivotaes multicéntricos doble ciego y aleatorizados que están en curso (MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2, n=1076) en pacientes infectados por el VIH-1 con tropismo CCR5, determinado mediante el test Monogram Trofile.

Los pacientes elegibles para estos estudios habían sido expuestos previamente a al menos 3 clases de medicamentos antirretrovirales [≥ 1 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTI), ≥ 1 inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (INNTI), ≥ 2 inhibidores de la proteasa (IP), y/o enfuvirtida] o con resistencia documentada a por lo menos un miembro de cada clase. Los pacientes fueron randomizados en una proporción 2:2:1 a maraviroc 300 mg (equivalencia de dosis) una vez al día, dos veces al día o placebo, en combinación con un tratamiento de base optimizado consistente en 3 a 6 medicamentos antirretrovirales (excluido dosis bajas de ritonavir). El TBO fue seleccionado en base a la historia del sujeto antes del tratamiento y a las medidas basales de resistencia viral genotípicas y fenotípicas.

Tabla 4: Características demográficas y basales de los pacientes (estudios combinados MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2)

Características demográficas y basales	Maraviroc 300 mg dos veces al día + TBO N = 426	Placebo + TBO N = 209
Edad (años) (Rango, años)	46,3 21-73	45,7 29-72
Sexo masculino	89,7%	88,5%
Raza (Blanca, de Color, Otra)	85,2% / 12% / 2,8%	85,2% / 12,4% / 2,4%
Nivel basal medio del ARN VIH-1 (\log_{10} copias/ml)	4,85	4,86
Mediana del recuento basal de células CD4+ (células/mm ³)(rango, células/mm ³)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Carga Viral en el Screening ≥ 100.000 copias/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Recuento de células CD4+ basal ≤ 200 células/mm ³	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Número (porcentaje) de pacientes con puntuación GSS:		
0	102 (23,9%)	51 (24,4%)
1	138 (32,4%)	53 (25,4%)
2	80 (18,8%)	41 (19,6%)
≥ 3	104 (24,4%)	59 (28,2%)

Test de resistencias GeneSeq.

Se incluyó un número limitado de pacientes de origen étnico distinto del Caucásico en los ensayos clínicos pivotaes, por lo tanto, en dichas poblaciones de pacientes existen datos muy limitados.

El incremento medio en el recuento de células CD4+ desde la situación basal en pacientes que fallaron con un cambio del tropismo que resultó en tropismo dual/mixto ó CXCR4, en el grupo de maraviroc 300 mg dos veces al día + TBO (+56 células/mm³) fue mayor que el observado en pacientes que fallaron al placebo + TBO (+13,8 células/mm³) independientemente del tropismo.

Tabla 5: Resultados de eficacia en la semana 48 (estudios combinados MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2)

Resultados	Maraviroc 300 mg dos veces al día + TBO N=426	Placebo + TBO N=209	Diferencia (Intervalo de Confianza²)
ARN VIH-1 Cambio medio con respecto al basal (log ₁₀ copias/ml)	-1, 837	-0,785	-1,055 (-1, 327 , -0,783)
Porcentaje de pacientes con ARN VIH-1 <400 copias/ml	56,1%	22,5%	Odds ratio: 4,76 (3,24 - 7,00)
Porcentaje de pacientes con ARN del VIH-1 <50 copias/ml	45,5%	16,7%	Odds ratio: 4,49 (2,96 – 6,83)
Recuento de células CD4+ Cambio medio con respecto a la basal (células/μl)	122,78	59,17	63,13 (44,28 – 81,99) ²

¹ valores p < 0,0001

² Para todas las variables de eficacia los intervalos de confianza fueron del 95%, con excepción del Cambio de ARN VIH-1 con respecto al basal, para lo que fue del 97,5%

En un análisis retrospectivo de los estudios MOTIVATE con un ensayo más sensible para la detección de tropismo (Trofile ES), las tasas de respuesta (<50 copias/ml en la semana 48) en pacientes en los que en el punto de partida sólo se detectó virus CCR5-trópico, fueron un 48,2 % en aquellos tratados con maraviroc + TBO (n=328) y un 16,3 % en aquellos tratados con placebo + TBO (n=178).

Maraviroc 300 mg dos veces al día + TBO fue superior al placebo + TBO para todos los subgrupos de pacientes analizados (ver Tabla 6). Los pacientes con recuento CD4+ muy bajo en la situación basal (por ejemplo < 50 células/μl) tuvieron una respuesta menos favorable. Este subgrupo tenía alto grado de marcadores de mal pronóstico, es decir, alto grado de resistencia y alta carga viral en la situación basal. Sin embargo, todavía se ha demostrado un beneficio significativo debido al tratamiento con maraviroc en comparación con el que fue demostrado con el placebo + TBO (ver tabla 6).

Tabla 6: Proporción de pacientes que alcanzaron <50 copias/ml a la Semana 48 por subgrupo (ensayos combinados MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2)

Subgrupos	ARN del HIV-1 <50 copias/ml	
	Maraviroc 300 mg dos veces al día + TBO N=426	Placebo + TBO N=209
Screening ARN VIH-1 (copias/ml): < 100.000 ≥ 100.000	58,4% 34,7%	26,0% 9,5%
CD4+ basales (células/μl): <50 50-100 101-200 201-350 ≥ 350	16,5% 36,4% 56,7% 57,8% 72,9%	2,6% 12,0% 21,8% 21,0% 38,5%
Número de ARVs activos en el TBO ¹ 0 1 2 ≥ 3	32,7% 44,5% 58,2% 62%	2,0% 7,4% 31,7% 38,6%

¹Basado en la puntuación GSS.

Ensayos en pacientes pretratados con tropismo no CCR5:

El ensayo A4001029 fue un ensayo exploratorio en pacientes infectados por VIH-1 con tropismo dual/mixto o CXCR4, con un diseño similar al del MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2. En este ensayo no se demostró ni superioridad ni no-inferioridad al placebo + TBO, aunque no se produjo un resultado adverso en la carga viral ni en el recuento de CD4+.

Ensayos en pacientes no tratados previamente (naïve):

Un estudio en marcha, aleatorizado y doble ciego (MERIT), está valorando maraviroc versus efavirenz, ambos en combinación con zidovudina/lamivudina (n=721, 1:1). Tras 48 semanas de tratamiento maraviroc no cumplió el criterio de no-inferioridad para la variable RNA VIH-1 <50 copias/ml (65,3 vs 69,3 respectivamente, límite inferior de intervalo de confianza -11,9%). Más pacientes tratados con maraviroc discontinuaron debido a falta de eficacia (43 vs 15) y, entre los pacientes con falta de eficacia, la proporción que adquirió resistencia a los INTI (principalmente a lamivudina) fue mayor en el brazo de maraviroc. Menos pacientes discontinuaron maraviroc debido a acontecimientos adversos (15 vs 49).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: La absorción de maraviroc es variable con múltiples picos. El pico medio de las concentraciones plasmáticas de maraviroc se alcanzó a las 2 horas (rango 0,5-4 horas) después de la administración de dosis únicas de comprimidos comerciales de 300 mg administrados por vía oral a voluntarios sanos. La farmacocinética de maraviroc oral no es proporcional a la dosis a lo largo del rango de dosis. La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 100 mg es del 23% y se espera que sea del 33% para 300 mg. Maraviroc es un sustrato para la P-glicoproteína transportadora de salida.

La administración concomitante de un comprimido de 300 mg con un desayuno de alto contenido graso disminuyó la C_{max} y el AUC de maraviroc en un 33% en voluntarios sanos. No hubo ninguna restricción alimenticia en los estudios que demostraron la eficacia y la seguridad de maraviroc (ver

sección 5.1). Por lo tanto, maraviroc puede administrarse con o sin alimentos a las dosis recomendadas (ver sección 4.2).

Distribución: maraviroc se une (aproximadamente en un 76%) a las proteínas plasmáticas humanas y muestra una afinidad moderada por la albúmina y la alfa-1 glicoproteína ácida. El volumen de distribución de maraviroc es de aproximadamente 194 L.

Biotransformación: los estudios en humanos e *in vitro* utilizando microsomas de hígado humano y enzimas expresadas han demostrado que maraviroc se metaboliza principalmente por el sistema del citocromo P450 a metabolitos que son básicamente inactivos frente al VIH-1. Los estudios *in vitro* indican que el CYP3A4 es la principal enzima responsable del metabolismo de maraviroc. Además, los estudios *in vitro* indican que las enzimas polimórficas, CYP2C9, CYP2D6 y CYP2C19, no contribuyen de forma significativa al metabolismo de maraviroc.

Maraviroc es el principal componente circulante (aproximadamente el 42% de radioactividad) después de una única dosis oral de 300 mg. El metabolito circulante más significativo en seres humanos es una amina secundaria (aproximadamente el 22% de radioactividad) obtenido por la N-desalquilación. Este metabolito polar no tiene actividad farmacológica significativa. Otros metabolitos son productos de la mono-oxidación y solamente son componentes menores de la radioactividad plasmática.

Eliminación: se realizó un estudio de balance masa/excreción utilizando una dosis única de 300 mg de maraviroc marcado con ^{14}C . Se recuperó aproximadamente el 20% del radiomarcado en la orina y el 76% en las heces durante un periodo de 168 horas. Maraviroc fue el principal componente presente en la orina (8% de la dosis de media) y heces (25% de la dosis de media). El resto se excretó como metabolitos. Tras la administración intravenosa (30mg), la semivida de maraviroc fue de 13,2 h, el 22% de la dosis fue excretada inalterada en la orina y los valores del aclaramiento renal fueron 44,0 L/h y 10,17 L/h respectivamente.

Población pediátrica: No se ha establecido la farmacocinética de maraviroc en pacientes pediátricos (ver sección 4.2)

Pacientes de edad avanzada: Se ha realizado un análisis poblacional de los estudios de Fase 1/2a y Fase 3 (16-65 años de edad) y no se ha observado efecto de la edad (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal: en un estudio se comparó la farmacocinética de una dosis única de 300 mg de maraviroc en sujetos con alteración renal grave ($\text{CL}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/min}$, $n=6$) y en estadio final de enfermedad renal (ESRD) con voluntarios sanos ($n=6$). La media geométrica del AUC_{inf} (%CV) para maraviroc fue la siguiente: voluntarios sanos (función renal normal) 1348,4 ng.h/ml (61%); alteración renal grave 4367,7 ng.h/ml (52%); ESRD (administración después de la diálisis) 2677,4 ng.h/ml (40%); y ESRD (administración antes de la diálisis) 2805,5 ng.h/ml (45%). La C_{max} (%CV) fue 335,6 ng/ml (87%) en voluntarios sanos (función renal normal); 801,2 ng/ml (56%) en alteración renal grave; 576,7 ng/ml (51%) en ESRD (administración después de la diálisis) y 478,5 ng/ml (38%) en ESRD (administración antes de la diálisis). La diálisis tuvo un efecto mínimo en la exposición en sujetos con ESRD. Las exposiciones observadas en sujetos con alteración renal grave y ESRD estaban dentro del rango observado en los estudios de dosis únicas de 300 mg maraviroc en voluntarios sanos con la función renal normal. Por tanto, no es necesario ajuste de dosis en pacientes con alteración renal en tratamiento con maraviroc sin inhibidores potentes del CYP3A4 (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

Además, el estudio comparó la farmacocinética de dosis múltiples de maraviroc en combinación con saquinavir/ritonavir 1000/100 mg BID (un inhibidor potente del CYP3A4) durante 7 días en sujetos con alteración renal leve ($\text{CL}_{\text{cr}} > 50$ y $\leq 80 \text{ ml/min}$, $n=6$) y alteración renal moderada ($\text{CL}_{\text{cr}} \geq 30$ y $\leq 50 \text{ ml/min}$, $n=6$) con voluntarios sanos ($n=6$). Se administró 150 mg de maraviroc a los sujetos del estudio, a diferentes intervalos de dosis (voluntarios sanos-cada 12 horas; alteración renal leve-cada 24 horas; alteración renal moderada-cada 48 horas). La concentración media (C_{med}) de maraviroc durante 24 horas fue 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml y 223,7 ng/ml en sujetos con función renal normal, con alteración renal leve y con alteración renal moderada, respectivamente. La C_{med} de maraviroc de 24-48

horas para sujetos con alteración renal moderada fue baja (C_{med} : 32,8 ng/ml). Por tanto, los intervalos de dosis de más de 24 horas en sujetos con alteración renal pueden resultar en exposiciones inadecuadas entre 24-48 horas.

Se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración renal en tratamiento con maraviroc y con inhibidores potentes del CYP3A4 (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

Insuficiencia hepática: Maraviroc se metaboliza y se elimina principalmente por el hígado. Un estudio comparó la farmacocinética de una dosis única de 300 mg de maraviroc en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh, n=8) e insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh, n=8) con la de sujetos sanos (n=8). La tasa media geométrica para la C_{max} y AUC_{final} fueron el 11% y 25% mayores respectivamente para sujetos con insuficiencia hepática leve, y el 32% y 46% mayores respectivamente para sujetos con insuficiencia hepática moderada, comparado con sujetos con función hepática normal. Los efectos de la insuficiencia hepática moderada pueden haber sido subestimados debido a los datos limitados en pacientes con capacidad metabólica disminuida y el mayor aclaramiento renal en estos sujetos. Por tanto, los resultados deberían ser interpretados con cautela. La farmacocinética de maraviroc no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

Raza: No se han observado diferencias relevantes entre Caucásicos, Asiáticos y sujetos de raza negra. La farmacocinética en otras razas no ha sido estudiada.

Sexo: No se han observado diferencias relevantes en la farmacocinética.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La actividad farmacológica principal (afinidad por receptores CCR5) estuvo presente en monos (100% de ocupación de receptores) y fue limitada en ratones, ratas, conejos y perros. En ratones y en seres humanos sin receptores CCR5 por delección genética, no se han notificado consecuencias adversas significativas.

Estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que maraviroc tiene el potencial de prolongar el intervalo QTc a dosis supratrapéuticas sin que se produjeran arritmias.

En los estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas se identificó el hígado como órgano diana principal para toxicidad (aumento de las transaminasas, hiperplasia del conducto biliar y necrosis).

El potencial carcinogénico de maraviroc fue evaluado en un estudio en ratones transgénicos de 6 meses de duración y en un estudio en ratas de 24 meses de duración. En ratones, no se notificó incremento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores a exposiciones sistémicas de 7 a 39 veces mayor que la exposición humana (medidas de 0-24 horas del AUC de la fracción libre) a la dosis de 300 mg, dos veces al día. En ratas, la administración de maraviroc a exposiciones sistémicas de 21 veces la exposición sistémica esperada en humanos produjo adenomas tiroideos asociados con cambios hepáticos adaptativos. Estos hallazgos son considerados de baja relevancia en humanos. Adicionalmente, se notificaron colangiocarcinomas (2/60 machos de 900 mg/kg) y colangiomas (1/60 hembras de 500 mg/kg) en las ratas en estudio a exposiciones sistémicas al menos 15 veces la exposición sistémica esperada en humanos.

Maraviroc no fue mutagénico ni genotóxico en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo* incluyendo el ensayo de mutación bacteriana inversa, el ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos y el test del micronúcleos de médula ósea de rata.

Maraviroc no deterioró el apareamiento ni la fertilidad de ratas hembras y machos y no afectó al esperma de las ratas machos tratadas hasta con 1.000 mg/kg. La exposición a este nivel de dosis correspondió a 39 veces el AUC clínica estimada de la fracción libre para una dosis de 300 mg dos veces al día.

Se realizaron estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos a dosis de hasta 39 y 34 veces el AUC clínica estimada de la fracción libre para una dosis de 300 mg dos veces al día. En conejos, 7 fetos tenían anomalías externas a dosis maternas tóxicas y 1 feto a la mitad de la dosis de 75 mg/kg.

Se realizaron estudios de desarrollo prenatal y postnatal en ratas a dosis de hasta 27 veces el AUC clínica estimada de la fracción libre para una dosis de 300 mg dos veces al día. Se observó un ligero aumento en la actividad motora en ratas machos con dosis altas tanto en las crías como en los adultos, mientras que no se observó ningún efecto en hembras. Otros parámetros de desarrollo de estas crías, incluyendo la fertilidad y el rendimiento reproductivo, no se vieron afectados por la administración materna de maraviroc.

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Hidrógeno fosfato de calcio anhidro
Almidón glicolato de sodio
Estearato de magnesio

Revestimiento

Poli (alcohol vinílico)
Dióxido de titanio
Macrogol 3350
Talco
Lecitina de Soja
Índigo carmín aluminium lake (E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños y un sello de inducción por calor de aluminio /polietileno que contienen 180 comprimidos recubiertos con película.

Blister de cloruro de polivinilo (PVC) con el reverso de aluminio, en cajas que contienen 30, 60, 90 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples que contienen 180 (2 cajas de 90) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION

ViiV Healthcare UK Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/418/006
EU/1/07/418/007
EU/1/07/418/008
EU/1/07/418/009
EU/1/07/418/010

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18 de septiembre de 2007
Fecha de la última renovación: 20 de julio 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Ensayos de liberación del principio activo (Procesos A y B):

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Ringaskiddy Drug Substance Plant
PO Box 140, Ringaskiddy, County Cork, Irlanda

Ensayos de liberación del principio activo (sólo Proceso B):

n.v. Ajinomoto Omnicem s.a.
Cooppallaan 9, B-9230 Wetteren, Bélgica

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANNEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Etiqueta del frasco – 150 mg maraviroc comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CELSENTRI 150 mg comprimidos recubiertos con película
maraviroc

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de maraviroc.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lecitina de soja: para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

180 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {MM-AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/418/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

celsentri 150 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Etiqueta del frasco – 300 mg maraviroc comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CELSENTRI 300 mg comprimidos recubiertos con película
maraviroc

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de maraviroc.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lecitina de soja: para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

180 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {MM-AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/418/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lot {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

celsentri 300 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche del blíster que contiene comprimidos recubiertos con película de 150 mg maraviroc

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CELSENTRI 150 mg comprimidos recubiertos con película maraviroc

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de maraviroc.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lecitina de soja: para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

60 comprimidos recubiertos con película

90 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños..

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {MM-AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/418/002
EU/1/07/418/003
EU/1/07/418/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lot {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

celsentri 150 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche del blíster que contiene comprimidos recubiertos con película de 300 mg maraviroc

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CELSENTRI 300 mg comprimidos recubiertos con película
maraviroc

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de maraviroc.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lecitina de soja: para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP {MM-AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/418/007
EU/1/07/418/008
EU/1/07/418/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lot {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

celsentri 300 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Etiqueta del envase multiple de 180 (2 envases de 90 comprimidos recubiertos con película) retractilado en una lámina transparente – incluyendo blue-box – 150 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CELSENTRI 150 mg comprimidos recubiertos con película
maraviroc

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de maraviroc.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lecitina de soja: para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase multiple de 180 (2 envases de 90 comprimidos recubiertos con película)

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP {MM-AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/418/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lot {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

celsentri 150 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Etiqueta del envase múltiple de 180 (2 envases de 90 comprimidos recubiertos con película) retractilado en una lámina transparente – incluyendo blue-box – 300 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CELSENTRI 300 mg comprimidos recubiertos con película
maraviroc

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de maraviroc.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lecitina de soja: para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple de 180 (2 envases de 90 comprimidos recubiertos con película)

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP {MM-AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/418/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lot {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

celsentri 300 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Envase de 2 cajas para packs de blíster conteniendo 150 mg de maraviroc en comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CELSENTRI 150 mg comprimidos recubiertos con película
maraviroc

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de maraviroc.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lecitina de soja: para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

90 comprimidos recubiertos con película.
Este caja forma parte de un envase múltiple, no debe ser vendido por separado

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP {MM-AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/418/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lot {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

celsentri 150 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Envase de 2 cajas para packs de blíster conteniendo 300 mg de maraviroc en comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CELSENTRI 300 mg comprimidos recubiertos con película
maraviroc

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de maraviroc.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lecitina de soja: para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

90 comprimidos recubiertos con película.
Este caja forma parte de un envase múltiple, no debe ser vendido por separado

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP {MM-AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/418/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lot {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

celsentri 300 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS

Blísteres de 10 comprimidos recubiertos con película de 150 mg de maraviroc

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CELSENTRI 150 mg comprimidos recubiertos con película
maraviroc

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare (logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {MM-AAAA}

4. BATCH NUMBER

Lot {número}

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS

Blísteres de 10 comprimidos recubiertos con película de 300 mg maraviroc

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CELSENTRI 300 mg comprimidos recubiertos con película maraviroc

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare (logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {MM-AAAA}

4. BATCH NUMBER

Lot {número}

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

CELSENTRI 150 mg comprimidos recubiertos con película **CELSENTRI 300 mg comprimidos recubiertos con película** maraviroc

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es CELSENTRI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar CELSENTRI
3. Cómo tomar CELSENTRI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CELSENTRI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es CELSENTRI y para qué se utiliza

CELSENTRI se utiliza para tratar la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1) en adultos.

CELSENTRI contiene un fármaco llamado maraviroc. Maraviroc pertenece a un grupo de medicamentos llamados antagonistas del CCR5. CELSENTRI actúa bloqueando el receptor llamado CCR5 que el VIH utiliza para entrar e infectar las células sanguíneas.

CELSENTRI debe tomarse en combinación con otros medicamentos que también son utilizados para tratar la infección por el VIH. A todos estos medicamentos se les denomina medicamentos anti-VIH o antirretrovirales.

CELSENTRI, como parte de la tratamiento combinado, reduce la cantidad de virus en su cuerpo y lo mantiene en un nivel bajo. Esto ayuda su organismo a aumentar el recuento de células CD4 en la sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulo blanco que son importantes para ayudar a su cuerpo para combatir las infecciones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar CELSENTRI

No tome CELSENTRI si es alérgico a maraviroc, al cacahuete, a la soja o a cualquiera de los demás componentes de CELSENTRI (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Su médico debe recoger muestras de su sangre para ver si CELSENTRI es un tratamiento apropiado para usted.

Antes de tomar este medicamento, asegúrese de que su médico conoce si tiene o tuvo en el pasado alguno de los siguientes problemas:

- problemas de hígado, incluyendo hepatitis crónica B o C, ya que hay poca experiencia en pacientes con problemas de hígado. Puede que su función hepática tenga que ser cuidadosamente vigilada. Si nota síntomas de hepatitis (pérdida de apetito, fiebre, se siente mareado o vomita y/o tiene la piel o los ojos amarillos), erupción y/o picor deberá suspender el tratamiento con CELSENTRI e informar a su médico inmediatamente
- antecedentes de tensión arterial baja, tensión arterial baja al ponerse de pie y/o si está tomando medicamentos para bajarle la tensión
- tuberculosis o una infección fúngica grave ya que, debido al mecanismo de acción de CELSENTRI en ciertas células inmunes, CELSENTRI puede incrementar potencialmente el riesgo de desarrollar infecciones. Sin embargo, no hay evidencia de la aparición de infecciones relacionadas con el SIDA asociadas al uso de CELSENTRI en ensayos clínicos
- antecedentes de cualquier problema de riñón, especialmente si está tomando ciertos antibióticos (claritromicina, telitromicina), medicamentos para tratar infecciones causadas por hongos (ketoconazol, itraconazol) y/o inhibidores de proteasa (excepto para tipranavir/ritonavir)
- problemas de corazón o circulatorios, ya que hay poca experiencia en pacientes con problemas graves de este tipo.

Consulte a su médico si piensa que alguna de las situaciones anteriores le afecta.

Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman CELSENTRI desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Usted necesita conocer a qué signos y síntomas importantes debe prestar atención mientras está tomando CELSENTRI, estos incluyen los siguientes:

- Algunos pacientes que reciben un tratamiento antirretroviral combinado desarrollan una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte del tejido óseo causado por una reducción del aporte de sangre al hueso). La duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunosupresión grave, un alto índice de masa corporal, entre otros factores, puede aumentar el riesgo de desarrollar esta enfermedad. Los signos de la osteonecrosis son rigidez en las articulaciones, dolores y molestias (especialmente de la cadera, la rodilla y el hombro) y dificultad en el movimiento. **Informe a su médico** si usted nota cualquiera de estos síntomas.
- Algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) y que han tenido alguna infección oportunista (una infección que puede producirse cuando hay un deterioro de su sistema inmunológico), pueden aparecer signos y síntomas de inflamación poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH debido a las infecciones adquiridas previamente. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, que le permite combatir las infecciones que pueden haber estado presentes aunque no tuviera ningún síntoma aparente.
- Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento.

Contacte inmediatamente con su médico para recibir el tratamiento necesario si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad.

Proteja a otras personas

CELSENTRI no cura la infección por el VIH o SIDA (infección por el VIH avanzada). La infección por el VIH se propaga por mantener contacto sexual con alguien que tenga la infección, o por transfusión de sangre infectada (por ejemplo, por compartir agujas de inyección). CELSENTRI no evitará el contagio de la infección por el VIH a otras personas. Es importante continuar tomando las precauciones apropiadas para prevenir la transmisión del VIH a otras personas.

Pacientes de edad avanzada

CELSENTRI sólo ha sido utilizado en un número limitado de pacientes de 65 años de edad o mayores. Si pertenece a este grupo de edad, por favor consulte con su médico si puede usar CELSENTRI.

Niños y adolescentes

No se ha demostrado el uso de CELSENTRI en personas menores de 18 años.. Por lo tanto, no se recomienda el uso de CELSENTRI en niños y adolescentes.

Uso de CELSENTRI con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, **o si ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos a base de plantas u otros medicamentos que haya comprado sin una receta.**

Recuerde informar a su médico o farmacéutico si comienza a tomar un nuevo medicamento mientras está tomando CELSENTRI.

Algunos medicamentos pueden afectar a los niveles de CELSENTRI cuando se toman al mismo tiempo que CELSENTRI. Estos incluyen otros medicamentos para el tratamiento de la infección por el VIH o el virus de la hepatitis C (por ejemplo: atazanavir, cobicistat, darunavir, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir), antibióticos (claritromicina, telitromicina, rifampicina, rifabutina), antibióticos (claritromicina, telitromicina, rifampicina, rifabutina) y medicamentos antimicóticos (ketoconazol, itraconazol, fluconazol)..

Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos. Esto permitirá a su médico prescribir la dosis correcta de CELSENTRI para usted.

Es probable que los medicamentos que contienen la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) impidan que CELSENTRI actúe correctamente, por lo que no debería tomarse conjuntamente con CELSENTRI.

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico sobre los riesgos y beneficios para usted y su bebé de tomar CELSENTRI durante su embarazo. No se ha demostrado el uso seguro de CELSENTRI durante el embarazo.

Lactancia

En general, las mujeres que son VIH-positivas no deben dar el pecho a sus hijos, ya que la infección por el VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna.

Se desconoce si el fármaco de CELSENTRI puede pasar a la leche materna. Por lo tanto, las madres no deben dar el pecho a sus hijos durante el tratamiento con CELSENTRI.

Conducción y uso de máquinas

CELSENTRI puede producir mareo. Si experimenta mareos mientras toma CELSENTRI, no conduzca ni maneje máquinas o herramienta alguna.

CELSENTRI contiene lecitina de soja

No tome este medicamento si es alérgico al cacahuete o a la soja.

3. Cómo tomar CELSENTRI

Debe seguir tomando CELSENTRI hasta que su médico le indique que deje de hacerlo. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada de CELSENTRI es 150 mg, 300 mg o 600 mg dos veces al día dependiendo de si está usando otros medicamentos al mismo tiempo que CELSENTRI. Es muy importante que siempre tome la dosis recomendada por su médico.

CELSENTRI puede administrarse con o sin alimentos. CELSENTRI siempre se debe tomar por vía oral.

CELSENTRI debe tomarse en combinación con otros medicamentos utilizados para tratar el VIH. Por favor, consulte el prospecto de estos otros medicamentos para saber cómo tomarlos.

Si toma más CELSENTRI del que debe

Si accidentalmente toma más dosis de CELSENTRI de la que le han indicado, consulte a su médico o acuda al hospital más cercano inmediatamente. Podría sentirse mareado o aturdido al ponerse de pie o al sentarse rápidamente. Esto se debe a una caída repentina de su tensión arterial. Si le ocurre esto, tumbese hasta que se sienta mejor. Cuando se levante, hágalo lo más lentamente posible.

Si olvidó tomar CELSENTRI

Si olvidó tomar una dosis de CELSENTRI, tómela tan pronto como se acuerde y para la siguiente dosis continúe con su horario habitual. Si es casi la hora de su próxima dosis, no tome la dosis olvidada. Espere a tomar la siguiente dosis a la hora que le corresponda. **No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.**

Si interrumpe el tratamiento con CELSENTRI

Es importante que cada día tome sus medicamentos cuando le corresponda, ya que así se asegura que la infección por el VIH no se extienda por su organismo. Por lo tanto, a menos que su médico le indique detener el tratamiento, es importante seguir tomando CELSENTRI correctamente, como se ha descrito anteriormente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, CELSENTRI puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Informe a su médico sobre cualquier cambio inusual que se produzca en su salud.

Las condiciones a las que necesita estar atento incluyen las siguientes:

Problemas de hígado con reacciones alérgicas

Éstos se han reportado muy raramente y pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas que tomen CELSENTRI.

Los signos incluyen:

- pérdida de apetito
 - náuseas/vómitos
 - color amarillento de la piel u ojos
 - erupción cutáneo o picor
- ➔ **Contacte con un médico inmediatamente** si tiene estos síntomas. **Deje de tomar CELSENTRI.**

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- diarrea, malestar general, dolor de estómago, flatulencia, indigestión
- dolor de cabeza, dificultad para dormir, depresión
- erupción, sensación de debilidad, anemia
- pérdida del apetito
- aumento de enzimas hepáticas (*aspartato y alanina transaminasas* así como *gamma glutamiltransferasa*). Puede verse en los resultados de un análisis de sangre y puede ser un signo de función reducida o daño del hígado.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- neumonía, infección del esófago por hongos
- convulsiones
- un incremento en una sustancia que puede ser encontrada en los análisis de sangre cuando los músculos están inflamados o dañados
- fallo del riñón, presencia de proteínas en la orina.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- reducción en el número de las células sanguíneas
- dolor en el pecho causado por la reducción del riego sanguíneo al corazón, disminución del tamaño de los músculos
- algunos tipos de cáncer como el de esófago y del conducto biliar
- sensación de mareo, debilidad o aturdimiento al ponerse de pie.

Otros efectos adversos del tratamiento antirretroviral combinado para el VIH

Puede tener problemas con sus huesos

Algunos pacientes en tratamiento antirretroviral combinado para el VIH desarrollan una afección llamada *osteonecrosis*. En esta afección, partes del tejido óseo mueren debido a una reducción del aporte de sangre a los huesos.

La frecuencia es desconocida, pero puede ser más probable que adquiera esta afección si:

- ha tomado tratamiento combinado durante un largo tiempo
- también está tomando medicamentos antiinflamatorios denominados corticoides
- bebe alcohol
- tiene un sistema inmunitario muy debilitado
- tiene sobrepeso.

Los signos a tener en cuenta incluyen:

- rigidez en las articulaciones
- dolores (especialmente en cadera, rodilla u hombro)

- dificultad de movimiento.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de CELSENTRI

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice CELSENTRI después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, el blíster o la etiqueta del frasco. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de CELSENTRI

- El principio activo de CELSENTRI es maraviroc. Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg o 300 mg de maraviroc.
- Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, hidrógeno fosfato de calcio anhidro, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio.

Recubrimiento: poli (alcohol vinílico), dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, lecitina de soja, índigo carmín aluminium lake (E132).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de CELSENTRI son de color azul grabados con "MVC 150" o "MVC 300".

CELSENTRI 150 mg y 300 mg comprimidos recubiertos con película se suministran en frascos de 180 comprimidos o en blíster de 30, 60, 90 comprimidos recubiertos con película y en envases múltiples que contienen 180 (2 envases de 90) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

El titular de la autorización de comercialización es:

ViiV Healthcare UK Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Reino Unido.

El responsable de la fabricación es:

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Alemania.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba .
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
vii.v.med.info@vii.vhealthcare.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@vii.vhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@vii.vhealthcare.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare sprl/bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@vii.vhealthcare.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
vii.v.fi.pt@vii.vhealthcare.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími:+ 354 530 3700

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.