



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-2223-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2018-39026271-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-39026271-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ViiV HEALTHCARE UK LIMITED representada por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CELSENTRI / MARAVIROC, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / MARAVIROC 150 – 300 mg; aprobada por Certificado N° 54.373.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma ViiV HEALTHCARE UK LIMITED representada por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CELSENTRI / MARAVIROC, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS

RECUBIERTOS / MARAVIROC 150 – 300 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-08660351-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-08660530-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.373, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-39026271-APN-DGA#ANMAT

flb

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.03.12 14:32:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 307 151 17564
Date: 2019.03.12 14:32:35 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

CELSENTRI MARAVIROC 150 mg - 300 mg Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de CELSENTRI 150 mg contiene:

Maraviroc	150,00 mg
Celulosa microcristalina	282,00 mg
Fosfato ácido de calcio anhidro	142,50 mg
Almidón glicolato de sodio	18,00 mg
Estearato de magnesio	7,50 mg
Azul Opadry II (85G20583)*	24,00 mg

Cada comprimido recubierto de CELSENTRI 300 mg contiene:

Maraviroc	300,00 mg
Celulosa microcristalina	564,00 mg
Fosfato ácido de calcio anhidro	285,00 mg
Almidón glicolato de sodio	36,00 mg
Estearato de magnesio	15,00 mg
Azul Opadry II (85G20583)*	48,00 mg

* contiene alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol (macrogol 3350), talco, lecitina de soja, FD&C azul#2 laca aluminica.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Maraviroc es un fármaco antiviral de uso sistémico. Código ATC: J05AX09.

INDICACIONES

CELSENTRI, en combinación con otros agentes antirretrovirales, está indicado en pacientes adultos infectados con HIV-1 con tropismo solamente CCR5.

- Limitaciones de uso: No se recomienda CELSENTRI en pacientes con tropismo dual/mixto o tropismo CXCR4 (ver Microbiología)

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

Ver **Microbiología – Mecanismo de acción.**

Farmacodinamia

Relación exposición respuesta en sujetos con experiencia de tratamiento

Se evaluó la relación entre maraviroc, la concentración plasmática valle modelada y la respuesta virológica a través de un modelo de concentración plasmática (C_{min}) (1-9 muestras por paciente tomadas en hasta 7 visitas), en 973 sujetos infectados por HIV-1 con historial variado y optimizado de regímenes antirretrovirales en los estudios A4001027 y A4001028. Se encontró que la C_{min} , la carga viral basal, el recuento inicial de células CD4⁺ y el puntaje de sensibilidad general (OSS, por sus siglas en inglés, overall sensitivity score) fueron importantes predictores de éxito virológico (definido como carga viral menor a 400 copias/ml a las 24 semanas). La Tabla 1 muestra la proporción de sujetos con éxito virológico (%) dentro de cada cuartil de C_{min} para los grupos de 150 mg dos veces al día y 300 mg dos veces al día.

Tabla 1 - Sujetos con experiencia de tratamiento con éxito virológico por cuartil de C_{min} (Q1-Q4)

	150 mg dos veces al día (con inhibidores de CYP3A)	300 mg dos veces al día (sin inhibidores de CYP3A)
--	-------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Claudia A. Scasserra

CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464

APODERADA

IF-2019-08660339-APN-DGRM/AMMAT

IF-2019-58640339-APN-DERMAT/ANMAT

Página 6 de 4732

	n	Mediana de C _{min}	% de sujetos con éxito virológico	n	Mediana de C _{min}	% de sujetos con éxito virológico
Placebo	160	-	30,6	35	-	28,6
Q1	78	33	52,6	22	13	50,0
Q2	77	87	63,6	22	29	68,2
Q3	78	166	78,2	22	46	63,6
Q4	78	279	74,4	22	97	68,2

Relación exposición respuesta en sujetos sin tratamiento previo

Se evaluó la relación entre maraviroc, la concentración plasmática valle modelada y la respuesta virológica a través de un modelo de concentración plasmática (C_{min}) (1-12 muestras por paciente tomadas en hasta 8 visitas), en 294 sujetos infectados por HIV-1 sin tratamiento previo que recibieron 300 mg de maraviroc dos veces al día en combinación con lamivudina/zidovudina en el estudio A4001026. La Tabla 2 muestra la proporción (%) de sujetos con éxito virológico menos de 50 copias/ml a las 48 semanas dentro de cada cuartil de C_{min} para la dosis de 300 mg dos veces al día.

Tabla 2 - Sujetos sin tratamiento previo con éxito virológico por cuartil de C_{min} (Q1-Q4)

	300 mg dos veces al día		
	n	Mediana de C _{min}	% de sujetos con éxito virológico
Q1	75	23	57,3
Q2	72	39	72,2
Q3	73	56	74,0
Q4	74	81	83,8

Dieciocho de 75 sujetos en Q1 (24%) no tuvieron concentración de maraviroc medible por lo menos en una ocasión, frente a 1 de 73 y 1 de 74 en los cuartiles 3 y 4, respectivamente.

Efectos sobre el electrocardiograma (ECG)

Se llevó a cabo un estudio controlado con placebo, aleatorizado, cruzado para evaluar el efecto sobre el intervalo QT de hombres y mujeres saludables voluntarios con tres dosis orales únicas de maraviroc y moxifloxacina. Los aumentos máximos medios ajustado para placebo (IC del 95% superior unilateral) en QTc desde la condición basal después de 100; 300 y 900 mg de maraviroc fueron -2 (0); -1 (1) y 1 (3) milisegundos, respectivamente, y 13 (15) milisegundos para 400 mg de moxifloxacina. Ningún sujeto en ninguno de los grupos tuvo un aumento de QTc mayor o igual a 60 milisegundos desde la condición inicial. Ningún sujeto experimentó un intervalo que superara al umbral de relevancia clínica potencial de 500 milisegundos.

Farmacocinética

Tabla 3 - Parámetros farmacocinéticos medios para maraviroc en adultos

Población de pacientes	Dosis de maraviroc	n	AUC ₁₂ (ng.h/ml)	C _{máx} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)
Voluntarios sanos (fase 1)	300 mg dos veces al día	64	2.908	888	43,1
Sujetos con HIV asintomáticos (fase 2a)	300 mg dos veces al día	8	2.550	618	33,6
Sujetos con HIV con experiencia de tratamiento (fase 3)*	300 mg dos veces al día	94	1.513	266	37,2
	150 mg dos veces al día (+inhibidor de CYP3A)	375	2.463	332	101

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA

IF-2019-08660359-APN-DGR/MINSA

IF-2019-08660339-APN-DERMATOL

Página 6 de 4732

Sujetos con HIV sin tratamiento previo (fase 2b/3)*	300 mg dos veces al día	344	1.865	287	60
-----------------------------------------------------	-------------------------	-----	-------	-----	----

* La exposición estimada es más baja comparada con otros estudios posiblemente debido a muestreo escaso, efecto del alimento, el cumplimiento y las medicaciones concomitantes.

AUC: Área bajo la curva (por sus siglas en inglés).

Absorción

Las concentraciones plasmáticas pico de maraviroc se alcanzan 0,5 - 4 horas después de dosis únicas orales de 1 - 1.200 mg administradas a voluntarios no infectados. 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 predice que es del 33% a 300 mg. Maraviroc es un sustrato de la glicoproteína P transportadora de eflujo.

Efecto del alimento sobre la absorción oral: La coadministración de un comprimido de 300 mg con un desayuno de alto contenido graso redujo la C_{max} y el AUC de maraviroc en un 33% en voluntarios sanos. Los estudios con la formulación en comprimidos demostraron una reducción del efecto del alimento a dosis altas. No hubo restricciones de alimentos en los estudios que demostraron la eficacia y seguridad de maraviroc (ver **Estudios Clínicos**). Por lo tanto, maraviroc puede tomarse con o sin alimentos a la dosis recomendada (ver **POSOLOGIA – MODO DE ADMINISTRACIÓN**)

Distribución

Maraviroc se une a proteínas plasmáticas humanas (en aproximadamente 76%), y muestra afinidad moderada por la albúmina y la alfa-1 glicoproteína ácida. El volumen de distribución de maraviroc es de aproximadamente 194 litros.

Eliminación

Metabolismo: Estudios en humanos y estudios *in vitro* utilizando microsomas y enzimas expresadas de hígado humano demostraron que maraviroc es metabolizado principalmente por el sistema citocromo P450 a metabolitos que son esencialmente inactivos contra HIV-1. Estudios *in vitro* indican que CYP3A es la principal enzima responsable del metabolismo de maraviroc. Estudios *in vitro* también indican que las enzimas polimórficas CYP2C9, CYP2D6 y CYP2C19 no contribuyen significativamente al metabolismo de maraviroc.

Maraviroc es el componente circulante principal (~42% de radioactividad relacionada con el fármaco) después de una dosis única oral de 300 mg [^{14}C]-maraviroc. El metabolito circulante más significativo en humanos es una amina secundaria (~22% de radioactividad) formada por N-dealquilación. Este metabolito polar no tiene actividad farmacológica significativa. Otros metabolitos son productos de mono-oxidación y son sólo componentes menores de la radioactividad plasmática relacionada con el fármaco.

Excreción: La vida media de eliminación de maraviroc después de una dosis oral en el estado de equilibrio en sujetos sanos fue de 14 a 18 horas. Se realizó un estudio de balance de masas/excreción con una dosis única de 300 mg de maraviroc marcado con ^{14}C . Aproximadamente el 20% del radiofármaco se recuperó en la orina y el 76% se recuperó en las heces después de 168 horas. Maraviroc fue el principal componente presente en la orina (media de 8% de la dosis) y heces (media de 25% de la dosis). El resto se excretó como metabolitos.

Poblaciones específicas

Pacientes con 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 CELSENTRI en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh, n=8), y moderada (Clase B de Child-Pugh, n=8), con la farmacocinética en sujetos sanos (n=8). La media de C_{max} y ABC fueron un 11% y 25% más altos, respectivamente, para los sujetos con insuficiencia hepática leve, y un 32% y 46% más altos, respectivamente, para los sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con sujetos con función hepática normal. Estos cambios no justifican un ajuste de dosis. Las concentraciones de maraviroc son más altas cuando CELSENTRI 150 mg se administra con un inhibidor potente de CYP3A en comparación con la administración después de 300 mg sin un inhibidor de CYP3A, por lo que los pacientes con insuficiencia hepática moderada que reciben CELSENTRI 150 mg con un potente inhibidor del CYP3A deben ser estrechamente monitorizados para reacciones

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

IF-2019-08640359-APN-DGR/MAMMAT

IF-2019-08660439-APN-DGRM/ANMAT

Página 70 de 4732

adversas asociadas con maraviroc. La farmacocinética de maraviroc no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Pacientes con Insuficiencia renal: Un estudio comparó la farmacocinética de una dosis única de 300 mg de CELSENTRI en sujetos con insuficiencia renal severa (ClCr menor a 30 ml/min, n=6) y enfermedad renal en etapa terminal (IRCT) (n=6) con voluntarios sanos (n=6). Las proporciones geométricas medias para la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{inf} de maraviroc fueron 2,4 y 3,2 veces más altas respectivamente para sujetos con insuficiencia renal severa y 1,7 y 2,0 veces más altas respectivamente para sujetos con enfermedad renal en etapa terminal en comparación con sujetos con función renal normal en este estudio. La hemodiálisis tuvo un efecto mínimo sobre la eliminación y la exposición de maraviroc en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal. Las exposiciones observadas en sujetos con insuficiencia renal severa y enfermedad renal en etapa terminal estuvieron dentro del rango observado en estudios previos con dosis únicas de CELSENTRI 300 mg en voluntarios sanos con función renal normal. Sin embargo, las exposiciones a maraviroc en sujetos con función renal normal en este estudio fueron 50% más bajas que las observadas en estudios previos. En base a los resultados de este estudio, no se recomiendan ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia renal que reciben CELSENTRI sin un inductor o inhibidor potente de CYP3A. Sin embargo, si los pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa terminal experimentan cualquier síntoma de hipotensión postural mientras toman CELSENTRI 300 mg dos veces al día, su dosis debe reducirse a 150 mg dos veces al día (ver **POSOLOGIA – MODO DE ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Además, el estudio comparó la farmacocinética de dosis múltiples de CELSENTRI en combinación con saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg dos veces al día (una combinación con un inhibidor potente de CYP3A) por 7 días en sujetos con insuficiencia renal leve (ClCr mayor a 50 y menor o igual a 80 ml/min, n=6) e insuficiencia renal moderada (ClCr mayor o igual a 30 y menor o igual a 50 ml/min, n=6) con voluntarios sanos con función renal normal (n=6). Los sujetos recibieron 150 mg de CELSENTRI a diferentes frecuencias de dosis (voluntarios sanos – cada 12 horas; insuficiencia renal leve – cada 24 horas; insuficiencia renal moderada – cada 48 horas). En comparación con voluntarios sanos (dosificados cada 12 horas), las proporciones geométricas medias para AUC_{tau} , $C_{m\acute{a}x}$ y C_{min} de maraviroc fueron 50% mayores, 20% mayores y 43% menores, respectivamente para sujetos con insuficiencia renal leve (dosificados cada 24 horas). Las proporciones geométricas medias para AUC_{tau} , $C_{m\acute{a}x}$ y C_{min} de maraviroc fueron 16% mayores, 29% menores y 85% menores, respectivamente para sujetos con insuficiencia renal moderada (dosificados cada 48 horas) en comparación con voluntarios sanos, (dosificados cada 12 horas). En base a los datos de este estudio, no se recomiendan ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver **POSOLOGIA – MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Pacientes geriátricos: no se ha evaluado completamente la farmacocinética de maraviroc en pacientes ancianos (65 años y mayores). Basado en análisis farmacocinéticos poblacionales, la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante en la exposición a maraviroc en sujetos hasta 65 años (ver uso en poblaciones específicas).

Raza y género: basado en farmacocinética de población y dos análisis clínicos genotípicos de CYP3A5 para raza, no se recomienda ajuste de dosis por raza o género.

Estudios de interacciones medicamentosas

Efecto de la medicación concomitante sobre la farmacocinética de maraviroc: Maraviroc es un sustrato de CYP3A y P-gp y, por lo tanto, su farmacocinética es probable que sea modulada por los inhibidores e inductores de estas enzimas/transportadores. Los inhibidores de CYP3A/P-gp: ketoconazol, boceprevir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, darunavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, atazanavir ± ritonavir, todos aumentaron la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de maraviroc (ver Tabla 4). Los inductores de CYP3A y/o P-gp rifampicina, etravirina y efavirenz disminuyeron la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de maraviroc (ver Tabla 4). Si bien no fue estudiado, se espera que los inductores potentes de CYP3A y/o P-gp carbamacepina, fenobarbital y fenitoína disminuyan las concentraciones de maraviroc. Basado en resultados de estudios in vitro, maraviroc también es sustrato de OATP1B1 y MRP2; su farmacocinética puede estar modulada por inhibidores de esos transportadores.

Tipranavir/ritonavir (inhibidor neto de CYP3A/inductor de P-gp) no afectó la farmacocinética del estado de equilibrio de maraviroc (ver Tabla 4). Cotrimoxazol y tenofovir no afectaron la farmacocinética de maraviroc.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

IF-2019-09660339-APN-DGR/MINMAT

IF-2019-08660339-APN-DEMANUMAT

Página 8 de 732

Tabla 4 - Efecto de agentes coadministrados sobre la farmacocinética de maraviroc

Fármaco coadministrado y dosis	n	Dosis de Maraviroc	Proporción (IC del 90%) de parámetros farmacocinéticos de maraviroc con/sin fármaco coadministrado (sin efecto=1,00)		
			C _{min}	AUC _{tau}	C _{máx}
<i>Inhibidores de CYP3A y/o P-gp</i>					
Ketoconazol 400 mg q.d.	12	100 mg b.i.d.	3,75 (3,01; 4,69)	5,00 (3,98; 6,29)	3,38 (2,38; 4,78)
Ritonavir 100 mg b.i.d.	8	100 mg b.i.d.	4,55 (3,37; 6,13)	2,61 (1,92; 3,56)	1,28 (0,79; 2,09)
Saquinavir (cápsulas blandas)/ ritonavir 1.000 mg/100 mg b.i.d.	11	100 mg b.i.d.	11,3 (8,96; 14,1)	9,77 (7,87; 12,14)	4,78 (3,41; 6,71)
Lopinavir/ ritonavir 400 mg/100 mg b.i.d.	11	300 mg b.i.d.	9,24 (7,98; 10,7)	3,95 (3,43; 4,56)	1,97 (1,66; 2,34)
Atazanavir 400 mg q.d.	12	300 mg b.i.d.	4,19 (3,65; 4,80)	3,57 (3,30; 3,87)	2,09 (1,72; 2,55)
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg q.d.	12	300 mg b.i.d.	6,67 (5,78; 7,70)	4,88 (4,40; 5,41)	2,67 (2,32; 3,08)
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg b.i.d.	12	150 mg b.i.d.	8,00 (6,35; 10,1)	4,05 (2,94; 5,59)	2,29 (1,46; 3,59)
Boceprevir 800 mg t.i.d	14	150 mg b.i.d	2,78 (2,40; 3,23)	3,02 (2,53; 3,59)	3,33 (2,54; 4,36)
Elvitegravir/ritonavir 150 mg/100 mg q.d.	11	150 mg b.i.d.	4,23 (3,47; 5,16)	2,86 (2,33; 3,51)	2,15 (1,71; 2,69)
<i>Inductores de CYP3A y/o P-gp</i>					
Efavirenz 600 mg q.d.	12	100 mg b.i.d.	0,55 (0,43; 0,72)	0,55 (0,49; 0,62)	0,49 (0,38; 0,63)
Efavirenz 600 mg q.d.	12	200 mg b.i.d. (+efavirenz): 100 mg b.i.d. (solo)	1,09 (0,89; 1,35)	1,15 (0,98; 1,35)	1,16 (0,87; 1,55)
Rifampicina 600 mg q.d.	12	100 mg b.i.d.	0,22 (0,17; 0,28)	0,37 (0,33; 0,41)	0,34 (0,26; 0,43)
Rifampicina 600 mg q.d.	12	200mg b.i.d. (+rifampicina): 100 mg b.i.d. (solo)	0,66 (0,54; 0,82)	1,04 (0,89; 1,22)	0,97 (0,72; 1,29)
Etravirina 200 mg b.i.d.	14	300 mg b.i.d.	0,61 (0,53; 0,71)	0,47 (0,38; 0,58)	0,40 (0,28; 0,57)
Nevirapina* 200 mg b.i.d. (+lamivudina 150 mg b.i.d., tenofovir 300 mg q.d.)	8	300 mg dosis única	-	1,01 (0,65; 1,55)	1,54 (0,94; 2,51)
<i>Inhibidores e Inductores de CYP3A y/o P-gp</i>					
Lopinavir/ritonavir + efavirenz 400 mg/100 mg b.i.d. + 600 mg q.d.	11	300 mg b.i.d.	6,29 (4,72; 8,39)	2,53 (2,24; 2,87)	1,25 (1,01; 1,55)
Saquinavir (cápsulas blandas de	11	100 mg b.i.d.	8,42 (6,46; 10,97)	5,00 (4,26; 5,87)	2,26 (1,64; 3,11)

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

IF-2019-09660339-APN-DGAM/ANMAT

IF-2019-68660359-APN-~~DERMAT~~AMMAT

Página 10 de 272

gelatina)/ritonavir + efavirenz 1.000 mg/100 mg b.i.d. + 600 mg q.d.					
Darunavir/ritonavir + etravirina 600 mg/100 mg b.i.d. + 200 mg b.i.d.	10	150 mg b.i.d.	5,27 (4,51; 6,15)	3,10 (2,57; 3,74)	1,77 (1,20; 2,60)
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/ 100 mg b.i.d.	14	300 mg b.i.d.	4,74 (4,03; 5,57)	2,49 (2,19; 2,82)	1,52 (1,27; 1,82)
Fosamprenavir/ritonavir 1.400 mg/ 100 mg q.d.	14	300 mg q.d.	1,80 (1,53; 2,13)	2,26 (1,99; 2,58)	1,45 (1,20; 1,74)
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg b.i.d.	12	150 mg b.i.d.	1,80 (1,55; 2,09)	1,02 (0,85; 1,23)	0,86 (0,61; 1,21)
Otros					
Raltegravir 400 mg b.i.d.	17	300 mg b.i.d.	0,90 (0,85; 0,96)	0,86 (0,80; 0,92)	0,79 (0,67; 0,94)

* En comparación con datos históricos

Efecto de maraviroc sobre la farmacocinética de fármacos concomitantes: es poco probable que maraviroc inhiba el metabolismo de los fármacos coadministrados metabolizados por las siguientes enzimas del citocromo P (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A) o inhibir la captación de OATP1B1 o la exportación de MRP2, ya que maraviroc no inhibe la actividad de esas enzimas o transportadores a concentraciones clínicamente relevantes *in vitro*. Maraviroc no induce CYP1A2 *in vitro*. Adicionalmente, los estudios *in vitro* han mostrado que maraviroc no es un sustrato para, y no inhibe ninguno, de los inhibidores de captación renales (transportador de aniones orgánicos [OAT1], OAT3, transportador de cationes orgánicos [OCT]2, transportador de cationes orgánicos innovador [OCTN]1, y OCTN2) a concentraciones clínicamente relevantes.

Los resultados *in vitro* indican que maraviroc podría inhibir la gp-P en el intestino. Sin embargo, maraviroc no afectó significativamente la farmacocinética de digoxina *in vivo*, lo que indica que maraviroc puede no inhibir o inducir clínicamente la glicoproteína P en forma significativa.

Se realizaron estudios de interacción con maraviroc y otros fármacos que probablemente se coadministran o se utilizan frecuentemente como sondas para interacciones farmacocinéticas (ver Tabla 4).

La coadministración de fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día y maraviroc 300 mg dos veces al día disminuyó el AUC y C_{min} de amprenavir en un 36% y 35%, respectivamente. La coadministración de fosamprenavir 1400 mg/ritonavir 100 mg una vez al día y maraviroc 300 mg una vez al día disminuyó la C_{min} y AUC en un 15% y 30%, respectivamente. No se requiere ajuste de la dosis cuando CELSENTRI se administra en dosis de 150 mg dos veces al día en combinación con fosamprenavir/ritonavir administrado una o dos veces al día. Fosamprenavir debe administrarse con ritonavir cuando se coadministra con CELSENTRI.

Maraviroc no tuvo efectos significativos sobre la farmacocinética de elvitegravir, boceprevir, zidovudina o lamivudina. Maraviroc disminuyó la C_{min} y el AUC de raltegravir en un 27% y 37%, respectivamente, lo cual no es clínicamente significativo. Maraviroc no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de midazolam, los anticonceptivos orales etinilestradiol y levonorgestrel, ningún efecto sobre la tasa urinaria de 6 β -hidroxicortisol/cortisol, lo que sugiere que no hay inducción de CYP3A *in vivo*. Maraviroc no tuvo efecto sobre la proporción metabólica (PM) de debrisoquina a 300 mg dos veces al día o menos *in vivo* y no causó inhibición de CYP2D6 *in vitro* hasta concentraciones mayores a 100 μ M. Sin embargo, hubo un 234% de aumento en la proporción metabólica de debrisoquina (PM) en tratamiento en comparación con las condiciones iniciales a 600 mg una vez al día, lo que sugiere la inhibición potencial del CYP2D6 a dosis más altas.

Microbiología

Mecanismo de acción

Maraviroc es un miembro de una clase terapéutica denominada antagonistas del co-receptor CCR5. Maraviroc se une selectivamente al receptor humano de quimoquinas CCR5 presente en la membrana celular, impidiendo la interacción de la gp120 de HIV-1 y CCR5 necesaria para que HIV-1 con tropismo CCR5 ingrese a las células. La entrada de HIV-1 con tropismo CXCR4 y tropismo dual no es inhibida por maraviroc.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Claudia A. Spasserra

CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464

APODERADA

IF-2019-08660359-APN-DGR/ANMAT

IF-2019-08660359-APN-DERMAT/ANMAT

Página 70 de 272

Actividad antiviral en cultivo celular

Maraviroc inhibe la replicación de cepas de laboratorio y aislamientos primarios de HIV-1 con tropismo CCR5 en modelos de infección aguda de leucocitos de sangre periférica. El valor medio de CE_{50} (concentración efectiva 50%) para maraviroc contra aislamientos de cepas del Grupo M de HIV-1 (subtipos A a J y forma recombinante AE circulante) y aislamientos del grupo O variaron entre 0,1 y 4,5 nM (0,05 a 2,3 ng/ml) en cultivos celulares.

Cuando se utilizó con otros agentes antirretrovirales en cultivos celulares, la combinación de maraviroc no fue antagónica con INNTIs (delavirdina, efavirenz y nevirapina), INTIs (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina), o inhibidores de la proteasa (amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y tipranavir). Maraviroc no fue antagonista con el inhibidor de fusión de gp-41 de HIV-1 enfuvirtida. Maraviroc no fue activo contra los virus con tropismo CXCR4 y tropismo dual (valor de CE_{50} mayor a 10 μ M). No se evaluó la actividad antiviral de maraviroc contra HIV-2.

Resistencia en cultivo celular: Se seleccionaron variantes de HIV-1 con susceptibilidad reducida a maraviroc en cultivo celular, después del pasaje seriado de dos virus con tropismo CCR5 (CC1/85 y RU570). Los virus resistentes a maraviroc permanecieron con tropismo CCR5 sin evidencia de un cambio desde un virus con tropismo CCR5 a un virus que utiliza CXCR4. Se demostró que son necesarias dos sustituciones de residuos de aminoácidos en la región del dominio V3 de la glicoproteína de la envoltura de HIV-1 (gp160), A316T e I323V (numeración HXB2), para el fenotipo resistente a maraviroc en el aislado CC1/85 de HIV-1. En el aislado RU570 la delección de un residuo de 3 aminoácidos en V3, Δ QAI (posiciones HXB2 315-317), se asoció con la resistencia a maraviroc. No se conoce la relevancia de las mutaciones específicas de la gp120 observadas en los aislados resistentes a maraviroc seleccionados en cultivo celular para la resistencia clínica a maraviroc. Los virus resistentes a maraviroc se caracterizaron fenotípicamente mediante curvas de concentración-respuesta que no alcanzaron el 100% de inhibición en los ensayos fenotípicos de fármacos, en lugar de aumentos en los valores de CE_{50} .

Resistencia cruzada en cultivo celular: Maraviroc tuvo actividad antiviral contra aislamientos clínicos de HIV-1 resistentes a INNTIs, INTIs, inhibidores de la proteasa y el inhibidor de la fusión de gp41 enfuvirtida en cultivo celular [los valores de CE_{50} variaron desde 0,7 hasta 8,9 nM (0,36 a 4,57 ng/ml)]. Los virus resistentes a maraviroc que surgieron en cultivo celular continuaron siendo susceptibles a la enfuvirtida y al inhibidor de la proteasa saquinavir.

Resistencia clínica: Puede resultar un fracaso virológico a maraviroc por resistencia genotípica y fenotípica a éste, a través de crecimiento no detectado de virus que utilizan CXCR4 presentes antes del tratamiento con maraviroc (ver *Tropismo*), a través de la resistencia a los fármacos del tratamiento de base (Tabla 5), o debido a la baja exposición a maraviroc (ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS- Acción Farmacológica**).

Sujetos con experiencia de tratamiento antirretroviral (Estudios A4001027 y A4001028): Los datos de la semana 48 de los sujetos con experiencia de tratamiento que fracasaron con regímenes que contenían maraviroc con el virus con tropismo CCR5 (n=58) han identificado 22 virus que tuvieron susceptibilidad disminuida a maraviroc caracterizada en los ensayos fenotípicos de fármacos por las curvas de concentración-respuesta que no alcanzaron a 100% de inhibición. Además, el virus con tropismo CCR5 de 2 de estos sujetos con fracaso del tratamiento presentó cambios mayores o iguales a 3 veces en los valores de CE_{50} para maraviroc en el momento del fracaso.

Quince de estos virus fueron secuenciados en la región codificante de gp120 y se detectaron sustituciones múltiples de aminoácidos con patrones únicos de la región heterogénea del dominio V3. Se observaron cambios en cualquiera de las posiciones de aminoácidos 308 o 323 (numeración HXB2) en el dominio V3 en 7 de los sujetos con susceptibilidad reducida a maraviroc. Las sustituciones fuera del dominio V3 de la gp120 también pueden contribuir a la susceptibilidad reducida a maraviroc.

Sujetos sin tratamiento antirretroviral previo (Estudio A4001026): los sujetos sin tratamiento previo que recibieron CELSENTRI tuvieron más fracasos virológicos y más resistencia emergente del tratamiento a los medicamentos de régimen de base en comparación con aquellos que recibieron efavirenz (Tabla 5).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

IF-2019-08660339-APN-DEAM/ANMAT

IF-2019-68660339-APN-DEMA/ANMAT

Página 18 de 432

Tabla 5 - Desarrollo de resistencia a maraviroc (MVC) o efavirenz (EFV) y fármacos de base en el ensayo de sujetos sin tratamiento previo A4001026 para pacientes con virus con tropismo CCR5 en la selección utilizando el ensayo de sensibilidad potenciada TROFILE

	MVC	EFV
N Total en Dataset (como Tratados)	273	241
Fracasos Viroológicos Totales (como Tratados)	85 (31%)	56 (23%)
Fracasos Viroológicos Evaluables con Datos Genotípicos y Fenotípicos post Condición Inicial	73	43
• Resistencia a Lamivudina	39 (53%)	13 (30%)
• Resistencia a Zidovudina	2 (3%)	0
• Resistencia a Efavirenz	--	23 (53%)
• Resistencia Fenotípica a maraviroc*	19 (26%)	-

*Incluye sujetos que fracasaron con tropismo CXCR4 o dual/mixto debido a que estos virus no son intrínsecamente susceptibles a maraviroc.

En un análisis de los sujetos sin tratamiento previo como tratados a las 96 semanas, 32 sujetos fallaron con un régimen que contiene maraviroc, con el virus con tropismo CCR5 y tuvieron un resultado de tropismo al momento del fracaso; 7 de estos pacientes tuvieron evidencia de resistencia fenotípica a maraviroc definida como curvas de concentración - respuesta que no alcanzaron el 95% de inhibición. Un sujeto adicional, tuvo un cambio mayor o igual a 3 veces en el valor de CE_{50} para maraviroc en el momento del fracaso. Se realizó un análisis clonal de la secuencia de la envoltura de aminoácidos del dominio V3 a partir de 6 de los 7 sujetos. Los cambios en la secuencia de aminoácidos del dominio V3 difirieron entre cada uno de estos sujetos, incluso para aquellos infectados con el mismo subtipo del virus, lo que sugiere la existencia de múltiples vías diversas a la resistencia a maraviroc. Los sujetos que fracasaron con el virus con tropismo CCR5 y sin un cambio detectable en la susceptibilidad a maraviroc no fueron evaluados para resistencia genotípica.

De los 32 fracasos virológicos de maraviroc con virus con tropismo CCR5, 20 (63%) también tenían resistencia genotípica o fenotípica a los medicamentos de base en el régimen (lamivudina, zidovudina).

Tropismo: Tanto en los sujetos con experiencia de tratamiento como en los sujetos sin tratamiento previo, la detección de virus que utiliza CXCR4 antes del inicio de la terapia se ha asociado con una respuesta virológica reducida a maraviroc.

Sujetos con experiencia de tratamiento antirretroviral (estudio A4001027 y A4001028): En la mayoría de los casos, el fracaso del tratamiento de maraviroc se asoció con la detección del virus que utiliza CXCR4 (por ejemplo, con tropismo CXCR4 o dual/mixto), el que no fue detectado por la prueba de tropismo antes del tratamiento. El virus que utiliza CXCR4 fue detectado al momento del fracaso en aproximadamente 55% de los sujetos en los que fracasó el tratamiento con maraviroc en la semana 48, en comparación con el 9% de los sujetos que experimentaron fracaso del tratamiento en la rama de placebo. Para investigar el origen probable del virus que utiliza CXCR4 durante el tratamiento, se llevó a cabo un análisis clonal detallado sobre el virus de 20 sujetos representativos (16 sujetos de la rama de maraviroc y 4 sujetos de la rama de placebo) en los que el virus que utiliza CXCR4 fue detectado al momento del fracaso del tratamiento. A partir del análisis de las diferencias en la secuencia de aminoácidos y de los datos filogenéticos, se determinó que el virus que utiliza CXCR4 en estos sujetos surgió de un bajo nivel de virus que utilizan CXCR4 preexistentes no detectados por el ensayo de tropismo (que está basado en la población) antes del tratamiento más que desde un cambio del co-receptor desde virus con tropismo CCR5 a virus que utilizan CXCR4 resultante de la mutación en el virus.

La detección de virus que utilizan CXCR4 antes del inicio de la terapia se ha asociado con una respuesta virológica disminuida a maraviroc. Por otra parte, los sujetos que fracasaron con maraviroc dos veces al día en la semana 48 con virus que utilizan CXCR4 mostraron un incremento menor de la mediana en los recuentos de células CD4+ desde la condición inicial (+41 células/mm³) que aquellos que fracasaron con el virus con tropismo CCR5 (+162 células/mm³). El incremento de la mediana en el recuento de células CD4+ en los sujetos que fracasaron en la rama de placebo fue de +7 células/mm³.

Sujetos sin tratamiento antirretroviral previo (estudio A4001026): En un estudio de 96 semanas en sujetos sin tratamiento antirretroviral previo, el 14% (12 de 85) que presentó solo virus con tropismo CCR5 en la visita de selección mediante un ensayo de tropismo de sensibilidad potenciada (TROFILE)

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464

IF-2019-08660339-PUB-2019-000000000000

IF-2018-08660339-APN-DGRM/ANMAT

Página 86 de 232

y fracasó en la terapia con maraviroc, tenían virus que utilizan CXCR4 en el momento del fracaso del tratamiento. Se realizó un análisis clonal detallado en dos sujetos sin tratamiento antirretroviral previo inscriptos en un estudio de monoterapia en Fase 2a que tenían el virus que utiliza CXCR4 detectado después de 10 días de tratamiento con maraviroc. De acuerdo con el análisis clonal detallado realizado en individuos con experiencia de tratamiento, las variantes que utilizan CXCR4 parecen surgir de la proliferación de un virus preexistente que utiliza CXCR4 no detectado. La selección con un ensayo de tropismo de sensibilidad potenciada redujo el número de fracasos virológicos de maraviroc con virus con tropismo CXCR4 o dual/mixto al momento del fracaso a 12 en comparación a 24 cuando se realizó la selección con el ensayo de tropismo original. Todos menos uno (11 de 12; 92%) de los fracasos de maraviroc que fallaron con el virus con tropismo CXCR4 o dual/mixto también tenían resistencia genotípica y fenotípica al fármaco de base lamivudina en el momento del fracaso y 33% (4 de 12) desarrollaron sustituciones de resistencia asociada a zidovudina.

Los sujetos que tenían virus con tropismo CCR5 en las condiciones iniciales y fracasaron con la terapia con maraviroc con virus que utiliza CXCR4 tuvieron un aumento medio en el recuento de células CD4+ desde las condiciones iniciales de +113 células/mm³ mientras que aquellos sujetos que fracasaron con el virus con tropismo CCR5 tuvieron un aumento de +135 células/mm³. La mediana del aumento del recuento de células CD4+ en sujetos que fracasaron en el grupo de efavirenz fue +95 células/mm³.

Estudios Clínicos

La eficacia y seguridad clínica de CELSENTRI deriva de los análisis de datos de tres estudios en curso en sujetos adultos infectados con HIV-1 con tropismo CCR5: estudios A4001027 y A4001028, en sujetos adultos con experiencia de tratamiento antirretroviral y estudio A4001026 en sujetos sin tratamiento previo. Estos estudios son respaldados por un estudio de 48 semanas en sujetos adultos con experiencia de tratamiento antirretroviral infectados con HIV-1 con tropismo dual/mixto, estudio A4001029.

Estudios en sujetos con experiencia de tratamiento con tropismo CCR5

Los estudios A4001027 y A4001028 son estudios, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos en sujetos infectados con virus HIV-1 con tropismo CCR5. Se requirió que los sujetos tuvieran un ARN de HIV-1 mayor a 5.000 copias/ml a pesar de una terapia previa de al menos 6 meses con al menos un agente de tres de las cuatro clases de fármacos antirretrovirales (mayor o igual a 1 INTI, mayor o igual a 1 INNTI, mayor o igual a 2 IP, y/o enfuvirtida) o resistencia documentada a por lo menos un miembro de cada clase. Todos los pacientes recibieron un régimen de base optimizado compuesto de 3 a 6 agentes antirretrovirales (excluyendo ritonavir a dosis baja) seleccionados sobre la base de los antecedentes de tratamiento previo del sujeto y las mediciones de la resistencia viral genotípica y fenotípica en condiciones iniciales. Además del régimen de base optimizado, los sujetos fueron aleatorizados en una proporción de 2:2:1 a CELSENTRI 300 mg una vez al día, CELSENTRI 300 mg dos veces al día, o placebo. Las dosis se ajustaron sobre la base del tratamiento de base como se describe en **POSOLÓGIA - MODO DE ADMINISTRACIÓN**, Tabla 10.

En el análisis combinado de los estudios A4001027 y A4001028, la demografía y las características de los grupos de tratamiento en condiciones iniciales fue comparable (Tabla 6). De los 1.043 sujetos con un resultado en la selección de tropismo CCR5, el 7,6% tenían un resultado de tropismo dual/mixto en la visita inicial 4 a 6 semanas después. Esto ilustra el cambio de fondo del resultado de tropismo CCR5 a dual/mixto a lo largo del tiempo en esta población con experiencia de tratamiento, antes de un cambio en el régimen antirretroviral o la administración de un antagonista del co-receptor CCR5.

Tabla 6 - Características demográficas y de condición inicial de sujetos en los Estudios A4001027 y A4001028

	CELSENTRI dos veces al día n=426	Placebo n=209
Edad (años) Media (Rango)	46,3 (21-73)	45,7 (29-72)
Sexo		
Masculino	382 (89,7%)	185 (88,5%)
Femenino	44 (10,3%)	24 (11,5%)
Raza		
Blanca	363 (85,2%)	178 (85,2%)
Negra	51 (12,0%)	26 (12,4%)

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Claudia A. Spasserra

CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464

IF-2019-09660359-AR-EDRA/ANMAT

IF-2019-08660339-APN-DERIVADOS

Página 83 de 232

Otro	12 (2,8%)	5 (2,4%)
Región		
EE.UU	276 (64,8%)	135 (64,6%)
No de EE.UU	150 (35,2%)	74 (35,4%)
Sujetos con uso previo de enfuvirtida	142 (33,3%)	62 (29,7%)
Sujetos con enfuvirtida como Parte de TBO- (Tratamiento de base optimizado)	182 (42,7%)	91 (43,5%)
ARN de HIV-1 en plasma (log ₁₀ copias/ml) en condiciones iniciales Media (Rango)	4,85 (2,96-6,88)	4,86 (3,46-7,07)
Sujetos con carga viral en la selección ≥100.000 copias/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Recuento de células CD4+ en condiciones iniciales (células/mm ³) Media (rango)	167 (2-820)	171 (1-675)
Sujetos con recuento de células CD4+ ≤200 células/mm ³ en condiciones iniciales	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Sujetos con puntaje de sensibilidad general (OSS) ^a		
0	57 (13,4%)	35 (16,7%)
1	136 (31,9%)	44 (21,1%)
2	104 (24,4%)	59 (28,2%)
≥3	125 (29,3%)	66 (31,6%)
Sujetos con mutaciones de resistencia a enfuvirtida	90 (21,2%)	45 (21,5%)
Mediana del número de resistencias asociadas ^b		
Mutaciones a IP	10	10
Mutaciones a INNTI	1	1
Mutaciones a INTI	6	6

^a OSS-Suma de fármacos activos en TBO basado en la información combinada de ensayos genotípicos y fenotípicos.

^b Mutaciones de resistencia basadas en guías IAS.

Los resultados a la semana 48 para los estudios combinados A4001027 y A4001028 se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7 - Resultados de tratamiento aleatorizado en la semana 48 - Estudios A4001027 y A4001028

Resultados	CELSENTRI dos veces al día n=426	PLACEBO n=209	Diferencia media
Cambio Medio desde el inicio a la semana 48 en ARN de HIV-1 (log ₁₀ copias/ml)	-1.84	-0.78	-1,05
<400 copias/ml en la semana 48	239 (56%)	47 (22%)	34%
<50 copias/ml en la semana 48	194 (46%)	35 (17%)	29%
Discontinuaciones			
Respuesta clínica insuficiente	97 (23%)	113 (54%)	-
Eventos adversos	19 (4%)	11 (5%)	-
Otros	27 (6%)	18 (9%)	-
Sujetos con eventos de categoría C del CDC emergentes del tratamiento	22 (5%)	16 (8%)	-
Muertes (durante el estudio o dentro de los 28 días de la última dosis)	9 (2%) ^a	1 (0,5%)	-

^a Un sujeto adicional murió mientras recibía terapia con CELSENTRI en un estudio abierto subsiguiente a la discontinuación de placebo doble ciego debido a respuesta insuficiente.

Después de 48 semanas de tratamiento, la proporción de sujetos con ARN de HIV-1 menor a 400 copias/ml que recibieron CELSENTRI en comparación con placebo fue de 56% y 22%,

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

IF-2019-08660351-APN-DGRM/AMMAT

IF-2018-08660459-APN-DGRM/ANMAT

Página 20 de 272

respectivamente. Los cambios medios en ARN de HIV-1 en plasma desde el inicio hasta la semana 48 fueron $-1,84 \log_{10}$ copias/ml para los sujetos que recibieron CELSENTRI + TBO en comparación con $-0,78 \log_{10}$ copias/ml para los sujetos que recibieron sólo TBO. El incremento medio en el recuento de CD4+ fue mayor con CELSENTRI dos veces al día + TBO (124 células/mm³) que con placebo + TBO (60 células/mm³).

Estudio en sujetos con experiencia de tratamiento con tropismo dual/mixto

El estudio A4001029 fue un estudio exploratorio, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico para determinar la seguridad y eficacia de CELSENTRI en pacientes infectados con HIV-1 con tropismo al co-receptor dual/mixto. Los criterios de inclusión/exclusión fueron similares a los de los estudios A4001027 y A4001028 citados y los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 a CELSENTRI una vez al día, CELSENTRI dos veces al día, o placebo. No se observó el riesgo aumentado de infección o progresión de la enfermedad por HIV-1 en los sujetos que recibieron CELSENTRI. El uso de CELSENTRI no se asoció con una disminución significativa de ARN de HIV-1 en comparación con el placebo en estos sujetos y no se observaron efectos adversos sobre el recuento de CD4+.

Estudio en sujetos sin tratamiento previo

El estudio A4001026 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico en sujetos infectados con HIV-1 con tropismo CCR5 clasificados por el ensayo de tropismo TROFILE original. Se requirió que los sujetos tuvieran ARN de HIV-1 mayor o igual a 2.000 copias/ml en plasma y no podían: 1) haber recibido con anterioridad cualquier terapia antirretroviral por más de 14 días, 2) una infección oportunista activa o reciente o una sospecha de infección primaria por HIV-1, o 3) resistencia fenotípica o genotípica a la zidovudina, lamivudina o efavirenz. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 a CELSENTRI 300 mg una vez al día, CELSENTRI 300 mg dos veces al día o efavirenz 600 mg una vez al día, cada uno en combinación con lamivudina/zidovudina. La eficacia y seguridad de CELSENTRI se basan en la comparación de CELSENTRI dos veces al día frente a efavirenz. En un análisis intermedio pre planeado a las 16 semanas, la rama de tratamiento con CELSENTRI 300 mg una vez al día no cumplió con los criterios especificados previamente para demostrar la no inferioridad y fue discontinuada.

Las características demográficas e iniciales de los grupos de tratamiento con maraviroc y efavirenz fueron comparables (Tabla 8). Los sujetos fueron estratificados por los niveles de ARN de HIV-1 en la selección y por región geográfica. La mediana de los recuentos de células CD4+ y la media de ARN HIV-1 en condiciones iniciales fueron similares para ambos grupos de tratamiento.

Tabla 8 - Características demográficas y de condición inicial de sujetos en el Estudio A4001026

	CELSENTRI 300 mg dos veces al día + lamivudina/zidovudina (n=360)	Efavirenz 600 mg una vez al día + lamivudina/zidovudina (n=361)
Edad (años)		
Media	36,7	37,4
Rango	20-69	18-77
Femenino, n (%)	104 (29)	102 (28)
Raza, n (%)		
Blanca	204 (57)	198 (55)
Negra	123 (34)	133 (37)
Asiática	6 (2)	5 (1)
Otro	27 (8)	25 (7)
Mediana (Rango) de Recuento de células CD4+ (células/ μ l)	241 (5-1.422)	254 (8-1.053)
Mediana (Rango) de ARN de HIV-1 (\log_{10} copias/ml)	4,9 (3-7)	4,9 (3-7)

Los resultados del tratamiento a las 96 semanas para el estudio A4001026 se muestran en la Tabla 9. Los resultados del tratamiento se basan en el reanálisis de las muestras para selección mediante un ensayo de tropismo más sensible, el ensayo de tropismo de HIV de sensibilidad potenciada TROFILE, que estuvo disponible después de la semana 48 de análisis, aproximadamente 15% de los sujetos identificados con tropismo CCR5 en el análisis original tuvieron virus con tropismo CXCR4 o

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464

IF-2018-08660339-APN-DGPA/ANMAT

IF-2018-08660339-APN-DGRM/XMMAT

Página 28 de 372

Dual/Mixto. La selección con la versión de mayor sensibilidad del ensayo de tropismo TROFILE redujo el número de fracasos virológicos de maraviroc con virus con tropismo CXCR4 o dual/mixto a 12 en comparación a 24 cuando se realizaba la selección con el ensayo de tropismo de HIV TROFILE original.

Tabla 9 - Resultado del estudio (snapshot) en la semana 96 utilizando el ensayo de sensibilidad potenciada^a

Resultados en la semana 96 ^b	CELTENTRI 300 mg dos veces al día + lamivudina/zidovudina (n=311) n (%)	Efavirenz 600 mg una vez al día + lamivudina/zidovudina (n=303) n (%)
Respondedores virológicos: (ARN de HIV-1 <400 copias/ml)	199 (64)	195 (64)
Fracaso virológico:		
• Supresión no sostenida del ARN de HIV-1	39 (13)	22 (7)
• ARN de HIV-1 nunca suprimido	9 (3)	1 (<1)
Respondedores virológicos: (ARN HIV-1 <50 copias/ml)	183 (59)	190 (63)
Fracaso virológico		
• Supresión no sostenida del ARN de HIV-1	43 (14)	25 (8)
• ARN de HIV-1 nunca suprimido	21 (7)	3 (1)
Discontinuaciones debidas a:		
Eventos adversos	19 (6)	47 (16)
Muerte	2 (1)	2 (1)
Otros ^c	43 (14)	36 (12)

^a El número total de sujetos (311, 303) en la Tabla 9 representa a los sujetos que tuvieron un virus con tropismo CCR5 en el reanálisis de las muestras utilizando el ensayo de tropismo más sensible. Este reanálisis reclasificó aproximadamente el 15% de los sujetos que se muestran en la Tabla 8 como teniendo virus con tropismo dual/mixto o CXCR4. Estos números son diferentes a los presentados en la Tabla 8 porque los mismos reflejan los sujetos con virus con tropismo CCR5 de acuerdo con el ensayo de tropismo original.

^b Resultados a la semana 48: Respondedores virológicos (menos de 400): 228 de 311 (73%) en CELSENTRI, 219 de 303 (72%) en Efavirenz
Respondedores virológicos (menos de 50): 213 de 311 (69%) en CELSENTRI, 207 de 303 (68%) en Efavirenz

^c Otras razones para la discontinuación incluyen la pérdida de seguimiento, retirada, violación del protocolo, y otros.

La mediana del aumento desde las condiciones iniciales en el recuento de células CD4+ en la semana 96 fue de 184 células/mm³ para la rama de CELSENTRI en comparación a 155 células/mm³ en la rama de efavirenz.

POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Testeo antes del inicio con CELSENTRI

Antes del inicio con CELSENTRI, analizar a todos los pacientes para tropismo CCR5 usando un ensayo de tropismo altamente sensible. CELSENTRI solo está recomendado para pacientes con infección por HIV-1 solo tropismo CCR5. Se ha asociado a fallo virológico con CELSENTRI el sobrecrecimiento de bajos niveles de HIV-1 CXCR4 o con tropismo dual/mixto no detectados con el test de tropismo al momento del screening (ver **Microbiología, Estudios Clínicos**).

Controlar a los pacientes para AST, ALT y bilirrubina antes del inicio con CELSENTRI, y durante el tratamiento como se indique clínicamente (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Recomendaciones posológicas generales

Los comprimidos de CELSENTRI se deben tomar dos veces al día por vía oral, y pueden ser tomados con o sin alimentos.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Claudia A. Scasserra

CC-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464

IF-2019-08660359-APN-DICAMMIA

IF-2018-08660359-APN-DERMATOLOGIA

Página 28 de 272

CELSENTRI debe ser administrado en combinación con otros agentes antirretrovirales. La dosis recomendada de CELSENTRI difiere en base a la medicación concomitante, debido a las interacciones de fármacos.

Régimen de dosificación recomendado en adultos

La tabla 10 muestra la dosis oral de CELSENTRI recomendada en base a diferentes medicamentos concomitantes (ver Interacciones medicamentosas)

Tabla 10 - Régimen de dosificación recomendado en adultos

Medicación Concomitante	Dosis de CELSENTRI
Inhibidores potentes del CYP3A (con o sin un inductor potente de CYP3A) incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> • inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir) • delavirdina • elvitegravir/ritonavir • ketoconazol, itraconazol, claritromicina • otros inhibidores potentes del CYP3A (por ej., nefazodona, telitromicina) • Boceprevir 	150 mg dos veces al día
Otras medicaciones concomitantes, incluyendo tipranavir/ritonavir, nevirapina, raltegravir, todos los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTIs), y enfuvirtida ^a	300 mg dos veces al día
Inductores potentes de CYP3A (sin un inhibidor potente del CYP3A) incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> • efavirenz • rifampicina • etravirina • carbamazepina, fenobarbital, y fenitoína 	600 mg dos veces al día

^a Los medicamentos concomitantes que no interaccionan incluye todos los medicamentos que no son inhibidores o inductores potentes de CYP3A.

Recomendaciones de dosis para pacientes con insuficiencia renal

La Tabla 11 proporciona recomendaciones de dosificación para pacientes en base a la función renal y la medicación concomitante.

Tabla 11 - Regímenes recomendados de dosificación en adultos en base a la función renal

Fármacos Concomitantes*	Dosis de CELSENTRI basada en la Función Renal				
	Normal Cl _{cr} > 80 ml/min	Leve Cl _{cr} > 50 y ≤ 80 ml/min	Moderada Cl _{cr} ≥ 30 y ≤ 50 ml/min	Severa Cl _{cr} < 30 ml/min	Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ESRD) o en hemodiálisis regular
Inhibidores potentes del CYP3A (con o sin un inductor de CYP3A) incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> • inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir) • delavirdina • elvitegravir/ ritonavir • ketoconazol, itraconazol, claritromicina 	150 mg dos veces al día	150 mg dos veces al día	150 mg dos veces al día	Contraindicado	Contraindicado

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA
 IF-2018-09660339-APN-DU/ANMAT
 Página 13 de 28

<ul style="list-style-type: none"> • otros inhibidores potentes del CYP3A (por ej., nefazodona, telitromicina) • boceprevir 					
Medicamentos concomitantes que no interactúan, incluyendo tipranavir/ritonavir, nevirapina, raltegravir, todos los INTIs, y enfuvirtida ^a	300 mg dos veces al día	300 mg dos veces al día	300 mg dos veces al día	300 mg dos veces al día ^b	300 mg dos veces al día ^b
Inductores potentes de CYP3A (sin un inhibidor potente del CYP3A) incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> • efavirenz • rifampicina • etravirina • carbamazepina, fenobarbital, y fenitoína 	600 mg dos veces al día	600 mg dos veces al día	600 mg dos veces al día	Contraindicado	Contraindicado

^a Los medicamentos concomitantes que no interactúan incluye todos los medicamentos que no son inhibidores o inductores potentes de CYP3A.

^b La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día si hay algún síntoma de hipotensión postural (ver **CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

CONTRAINDICACIONES

CELSENTRI está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa terminal (Cl_{cr} menor a 30 ml/min) que están tomando inhibidores o inductores potentes de CYP3A (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hepatotoxicidad

Se ha informado hepatotoxicidad con características alérgicas incluyendo riesgo de vida en ensayos clínicos y post-comercialización. Se ha informado erupción cutánea grave o evidencia de reacción alérgica sistémica incluyendo erupción cutánea relacionada con el fármaco con fiebre, eosinofilia, IgE elevada, u otros síntomas sistémicos junto con hepatotoxicidad (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Estos eventos se produjeron aproximadamente 1 mes después de iniciar el tratamiento. Entre los casos informados de hepatitis, algunos fueron observados en ausencia de características alérgicas y sin enfermedad hepática preexistente.

Se deben realizar pruebas de laboratorio adecuadas incluyendo TGP, TGO y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con CELSENTRI y en otros puntos de tiempo durante el tratamiento como esté clínicamente indicado. Se deben obtener parámetros hepáticos de laboratorio en todos los pacientes que desarrollan erupción cutánea, o signos o síntomas de hepatitis o reacción alérgica. Se debe considerar la suspensión de CELSENTRI en todo paciente con signos o síntomas de hepatitis, o con transaminasas hepáticas elevadas junto con erupción u otros síntomas sistémicos.

Se debe tener precaución cuando se administre CELSENTRI a pacientes con disfunción hepática preexistente o que están coinfectados con el virus de la hepatitis B o C. No se han estudiado la seguridad y eficacia de CELSENTRI específicamente en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos.

Reacciones cutáneas severas y de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones cutáneas y de hipersensibilidad severas potencialmente mortales, en pacientes que tomaron CELSENTRI, en la mayoría de los casos de forma concomitante con otros medicamentos asociados con estas reacciones. Estas reacciones incluyen casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Los casos

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scaserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

IF-2019-08660359-APN-DGRM/ANMAT

IF-2019-68640359-APN-DEGRADAMNTA

Página 28 de 272

se caracterizaron por aspectos que incluyen erupción cutánea, hallazgos constitucionales, y en ocasiones disfunción de órganos, que incluye insuficiencia hepática. Si se presentan signos o síntomas de reacción cutánea severa o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitadas a erupción cutánea grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, mialgias o artralgias, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hinchazón de labios, eosinofilia) interrumpa inmediatamente el tratamiento con CELSENTRI y cualquier otro agente sospechoso. El retraso en la interrupción del tratamiento con CELSENTRI u otros fármacos sospechados después de la aparición de la erupción cutánea puede dar lugar a una reacción potencialmente mortal. Se debe supervisar el estado clínico, incluyendo las transaminasas hepáticas, e iniciar el tratamiento adecuado.

Eventos cardiovasculares

Once sujetos (1,3%) que recibieron CELSENTRI presentaron eventos cardiovasculares, incluyendo isquemia y/o infarto de miocardio durante los estudios de Fase 3 en sujetos con experiencia de tratamiento [exposición total 609 pacientes-año (300 con CELSENTRI una vez al día + 309 con CELSENTRI dos veces al día)], mientras que ninguno de los sujetos que recibieron placebo tuvieron tales eventos (exposición total 111 pacientes-año). Estos sujetos generalmente tenían enfermedad cardíaca o factores de riesgo cardíaco antes del uso de CELSENTRI, y no se conoce la contribución relativa de CELSENTRI a estos eventos.

En el estudio de Fase 2b/3 en sujetos sin tratamiento previo, 3 sujetos (0,8%) que recibieron CELSENTRI tuvieron eventos relacionados con enfermedad isquémica del corazón y 5 sujetos (1,4%) que recibieron efavirenz tuvieron tales eventos (exposición total de 506 y 508 pacientes-año para CELSENTRI y efavirenz, respectivamente).

Cuando se administró CELSENTRI a voluntarios sanos a dosis superiores a las recomendadas, se observó hipotensión postural sintomática con mayor frecuencia que con placebo. Sin embargo, cuando se administró CELSENTRI a la dosis recomendada en sujetos infectados con HIV-1 en estudios de Fase 3, se observó hipotensión postural a una tasa similar a la del placebo (aproximadamente el 0,5%). Los pacientes con comorbilidades cardiovasculares, factores de riesgo de hipotensión postural o que reciben de forma concomitante medicamentos conocidos por reducir la presión arterial, pueden tener riesgo aumentado de eventos cardiovasculares desencadenados por hipotensión postural. Puede requerirse monitoreo adicional.

Hipotensión postural en pacientes con insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal grave o en aquellos con enfermedad renal en etapa terminal puede producirse un mayor riesgo de hipotensión postural debido a la exposición aumentada a maraviroc. CELSENTRI debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal solamente si no están recibiendo un inhibidor o inductor potente de CYP3A en forma concomitante. Sin embargo, el uso de CELSENTRI en estos pacientes sólo debe considerarse cuando no estén disponibles otras opciones alternativas de tratamiento. Si los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal experimentan cualquier síntoma de hipotensión postural mientras toman 300 mg dos veces al día, la dosis debe reducirse a 150 mg dos veces por día (ver **POSOLÓGIA – MODO DE ADMINISTRACIÓN**)

Síndrome de reconstitución inmune

Se ha informado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo CELSENTRI. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde, pueden desarrollar una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como la infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP), tuberculosis, o reactivación de *Herpes simplex* y *Herpes zoster*), lo que puede requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se ha informado que se produjeron trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis, y síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de reconstitución inmunitaria; sin embargo, el tiempo al inicio es más variable, y puede producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

Riesgo potencial de infección

CELSENTRI antagoniza el co-receptor CCR5 ubicado sobre algunas células del sistema inmune, por lo que podría potencialmente aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. La incidencia general y la severidad de la infección, así como las infecciones de la categoría C que definen el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), fueron comparables en los grupos de tratamiento durante los estudios de Fase 3 de experiencia con tratamiento con CELSENTRI. Mientras que hubo una tasa mayor de ciertas infecciones de las vías respiratorias superiores notificadas en la rama de tratamiento con

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464

IF-2019-08660339-APN/DGAM/ANMAT

IF-2019-08660359-APN-DGRM/ANMM/AT

Página 90 de 272

CESENTRI en comparación con placebo (23% frente a 13%), hubo una menor tasa de neumonía (2% frente a 5%) informada en sujetos que recibían CESENTRI. También se informó una mayor incidencia de infecciones por virus del Herpes (11 por cada 100 pacientes-año) en la rama de tratamiento con CESENTRI cuando se ajustó para la exposición en comparación con placebo (8 por cada 100 pacientes-años).

En el estudio de Fase 2b/3 en sujetos sin tratamiento previo, la incidencia de eventos que definen la Categoría C de SIDA cuando se ajustó para la exposición, fue de 1,8 para CESENTRI en comparación al 2,4 por 100 pacientes-año para efavirenz.

Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente por evidencia de infecciones mientras reciben CESENTRI.

Riesgo potencial de cáncer

Si bien no se ha observado aumento de tumores malignos con CESENTRI, debido al mecanismo de acción de este fármaco, podría afectar a la vigilancia inmune y conducir a un mayor riesgo de cáncer. La tasa ajustada de exposición para los tumores malignos por 100 pacientes-año de exposición en estudios con experiencia de tratamiento fue de 4,6 para CESENTRI en comparación con 9,3 en el grupo placebo. En sujetos sin tratamiento previo, las tasas fueron del 1,0 y 2,4 por 100 pacientes-años de exposición para CESENTRI y efavirenz, respectivamente.

Se requiere un seguimiento a largo plazo para evaluar más plenamente este riesgo.

Interacciones medicamentosas

Efecto de fármacos concomitantes sobre la farmacocinética de maraviroc

Maraviroc se metaboliza por CYP3A, y también es un sustrato de la glicoproteína-P (P-gp), el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, y la proteína asociada a multirresistencia a drogas (MRP)2. Es probable que la farmacocinética de maraviroc esté modulada por los inhibidores e inductores de CYP3A y P-gp, y puede estar modulada por inhibidores de OATP1B1 y MRP2. De aquí que, puede ser necesario un ajuste de dosis cuando maraviroc se administra conjuntamente con esos fármacos (ver **POSOLÓGIA – MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

No se recomienda el uso concomitante de maraviroc y Hierba de San Juan o hipérico (*Hypericum perforatum*) o productos que contienen Hierba de San Juan o hipérico. Se espera que la coadministración de maraviroc con Hierba de San Juan o hipérico disminuya sustancialmente las concentraciones de maraviroc y puede dar como resultado niveles subóptimos de maraviroc y conducir a la pérdida de respuesta virológica y posible resistencia a maraviroc.

Para información adicional sobre interacción de fármacos ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**.

Embarazo

Resumen del riesgo

Los datos limitados del uso de CESENTRI durante el embarazo del registro de antirretrovirales en embarazos y casos reportados, son insuficientes para informar un riesgo de defectos asociado al fármaco y aborto. En estudios de reproducción en animales, no hubo evidencia de resultados adversos en el desarrollo con maraviroc. Durante la organogénesis en rata y conejo, las exposiciones sistémicas (AUC) a maraviroc fueron aproximadamente 20 veces (rata) y 5 veces (conejo) la exposición en humanos a la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día. En el estudio en rata de desarrollo pre y post natal, la exposición materna sistémica (AUC) a maraviroc fue aproximadamente 14 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día (ver Datos).

El riesgo basal estimado de defectos mayores de nacimiento y abortos para la población indicada no es conocido. Todos los embarazos tienen un riesgo basal de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población estadounidense, el riesgo basal de defecto mayor de nacimiento y aborto en embarazos clínicamente reconocidos es 2% a 4% y 15% a 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales: se administró maraviroc por vía oral a ratas embarazadas (hasta 1.000 mg por kg por día) y conejos (hasta 75 mg por kg por día) en los días de gestación 6 a 17, y 7 a 19, respectivamente. No se observó efectos adversos en el desarrollo embrionario a esos niveles de dosis, resultando en exposiciones (AUC) aproximadamente 20 veces (rata) y 5 veces (conejo) mayores a la exposición en humanos a la dosis recomendada. En el estudio de desarrollo pre y post natal en rata, el maraviroc fue administrado por vía oral hasta 1.000 mg por kg por día en los días de gestación 6 al día 20 de lactancia/postparto, sin verse afectado el desarrollo de la descendencia (incluyendo fertilidad

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasseria
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

IF-2019-08660339-APN-DGAM/ANMMAT

IF-2018-09660339-APN-DGRM/ANMAT

Página 98 de 432

y conducta reproductiva) por la administración materna de maraviroc a una exposición (AUC) de aproximadamente 14 veces mayor a la exposición en humanos a la dosis recomendada.

Lactancia

Resumen del riesgo

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (EE.UU.) recomienda que las madres infectadas por HIV-1 en Estados Unidos no amamenten a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión postnatal de la infección por HIV.

No hay datos de la presencia de maraviroc en la leche humana, los efectos sobre el lactante, o los efectos en la producción de leche. Cuando se administra a ratas lactantes, el maraviroc estuvo presente en la leche (ver Datos). Debido al potencial 1) para la transmisión de HIV (en niños HIV negativos), 2) de desarrollo de resistencia (en niños HIV positivos) y 3) de reacciones adversas serias en los lactantes similares a las vistas en adultos, las madres deben recibir instrucciones de no amamantar si están recibiendo CELSENTRI.

Datos

El maraviroc (y sus metabolitos) se excretó en leche materna de ratas lactantes luego de una dosis oral única de maraviroc (100 mg por kg) al día de lactancia 12, alcanzando una concentración máxima en leche de aprox. 2,5 veces de la concentración plasmática materna una hora después de la administración.

Uso pediátrico

CELSENTRI 150 y 300 mg no es adecuado para la dosificación necesaria en niños. Por lo tanto, maraviroc 150 y 300 mg no debe utilizarse en esta población de pacientes.

Uso geriátrico

Hubo un número insuficiente de sujetos mayores de 65 años en los estudios clínicos para determinar si responden de manera diferente a personas más jóvenes. En general, se debe tener precaución cuando se administra CELSENTRI a pacientes de edad avanzada, debido también a la mayor frecuencia de disminución de la función hepática y renal, de enfermedad concomitante y la terapia con otros fármacos.

Insuficiencia renal

Las dosis recomendadas de CELSENTRI para pacientes con función renal deteriorada (Cl_{cr} menor o igual a 80 ml/min) se basan en los resultados de un estudio farmacocinético realizado en sujetos sanos con diversos grados de insuficiencia renal. No se ha estudiado maraviroc en pacientes pediátricos con insuficiencia renal. No hay datos para recomendar dosis específicas de CELSENTRI en pacientes pediátricos con insuficiencia renal leve a moderada. CELSENTRI está contraindicado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal severa o en estadio terminal en hemodiálisis o que están recibiendo inhibidores potentes de CYP3A.

La farmacocinética de maraviroc en sujetos con insuficiencia renal leve y moderada fue similar a la de sujetos con función renal normal (ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS- Farmacocinética**). Un número limitado de sujetos con insuficiencia renal leve y moderada en los ensayos clínicos de fase 3 (n=131 y n=12 respectivamente) recibieron la misma dosis de CELSENTRI que se administró a sujetos con función renal normal. En estos sujetos no hubo diferencia aparente en el perfil de eventos adversos para maraviroc en comparación con sujetos con función renal normal.

Si los pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa terminal que no recibieron un inhibidor o inductor potente de CYP3A en forma concomitante experimentan cualquier síntoma de hipotensión postural mientras toman CELSENTRI 300 mg dos veces al día, la dosis debe reducirse a 150 mg dos veces al día. No se han realizado estudios en sujetos con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa terminal tratados concomitantemente con inhibidores o inductores potentes de CYP3A. Por lo tanto, no puede recomendarse ninguna dosis de CELSENTRI y el mismo está contraindicado en estos pacientes (ver **POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética**).

Disfunción hepática

Maraviroc se metaboliza principalmente por el hígado, por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra este fármaco a pacientes con insuficiencia hepática, ya que las concentraciones de maraviroc pueden estar aumentadas. Las concentraciones de maraviroc son más elevadas cuando se

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Claudia A. Scasserra

CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464

IF-2019-09660359-APN-DERIVADA/ANMAT

IF-2019-09660351-APN-DERMATOMIAT

Página 98 de 272

administra CELSENTRI 150 mg con un inhibidor potente de CYP3A en comparación con las que se producen tras la administración de 300 mg sin un inhibidor de CYP3A, de forma tal que los pacientes con insuficiencia hepática moderada que reciben CELSENTRI 150 mg con un inhibidor potente de CYP3A deben monitorearse estrechamente por eventos adversos asociados a maraviroc. Maraviroc no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**).

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

Carcinogénesis

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad oral a largo plazo de maraviroc en ratones transgénicos rasH2 (6 meses) y en ratas por hasta 96 semanas (hembras) y 104 semanas (machos). No se encontraron aumentos en la incidencia de tumores relacionados con el fármaco en ratones a 1.500 mg/kg/día y, en ratas macho y hembra a 900 mg/kg/día. Las exposiciones más altas en ratas fueron aproximadamente 11 veces las observadas en los seres humanos a la dosis terapéutica de 300 mg dos veces al día para el tratamiento de la infección por HIV-1.

Mutagénesis

Maraviroc no fue genotóxico en el ensayo de mutación reversa en bacterias (prueba de Ames en *Salmonella* y *E. coli*), un ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos y un ensayo de micronúcleos en médula ósea de ratones.

Trastornos de la Fertilidad

Maraviroc no deterioró el apareamiento o la fertilidad de ratas macho o hembra y no afectó el semen de las ratas macho tratadas a exposiciones aproximadamente 20 veces mayores (AUC) que en humanos, tratados con la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas:

Los pacientes deben ser advertidos de que si experimentan mareos mientras toman CELSENTRI, deben evitar conducir o manejar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten en otras secciones del prospecto:

- Hepatotoxicidad (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Reacciones cutáneas severas y de hipersensibilidad (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Eventos cardiovasculares (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

Experiencia de los ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Reacciones adversas en adultos

Sujetos con experiencia de tratamiento: El perfil de seguridad de CELSENTRI se basa principalmente en 840 sujetos infectados por HIV-1 que recibieron al menos una dosis de CELSENTRI en dos ensayos de Fase 3. Un total de 426 de estos sujetos recibieron el régimen de dosificación indicado dos veces al día.

La evaluación de los eventos adversos emergentes del tratamiento se basa en los datos combinados de dos estudios en pacientes con HIV-1 con tropismo CCR5 (A4001027 y A4001028). La mediana de la duración de la terapia con CELSENTRI para los sujetos en estos estudios fue de 48 semanas, con la exposición total a CELSENTRI dos veces al día en 309 pacientes-año frente a 111 pacientes-año para placebo + terapia de base optimizada (TBO). La población fue 89% de hombres y 84% de blancos, con una edad promedio de 46 años (rango 17-75 años). Los sujetos recibieron dosis equivalentes de 300 mg de maraviroc una o dos veces al día.

Los eventos adversos más frecuentes informados con la terapia de CELSENTRI dos veces al día con tasas de frecuencia más altas que placebo, independientemente de la causalidad, fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, tos, fiebre, erupción cutánea y mareos. En estos dos estudios, la tasa de discontinuación debida a eventos adversos fue del 5% para los sujetos que recibieron CELSENTRI dos veces al día + TBO, así como aquellos que recibieron placebo + TBO. La mayoría de los eventos adversos informados se consideraron leves a moderados en severidad. Los datos descriptos a continuación se produjeron con la dosificación de CELSENTRI dos veces al día.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Claudia A. Scarserra

CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464

APROBADA

IF-2019-09660339-APN-DE RIVIA/MIAT

Página 18 de 28

IF-2019-08640359-APN-DERMATOLÓGIA

Página 36 de 4732

El número total de sujetos que informaron infecciones fueron 233 (55%) y 84 (40%) en los grupos de CELSENTRI dos veces al día y placebo, respectivamente. Corrigiendo por la larga duración de la exposición a CELSENTRI en comparación con placebo, la frecuencia ajustada por exposición (tasa por cada 100 pacientes-año) de estos eventos fue de 133, tanto para CELSENTRI dos veces al día como para placebo.

Se produjeron mareos o vértigo postural en 8% de los sujetos tanto con CELSENTRI como con placebo, con 2 sujetos (0,5%) con CELSENTRI que suspendieron el tratamiento en forma permanente (1 debido a síncope, 1 por hipotensión ortostática) frente a un sujeto con placebo (0,5%) que suspendió el tratamiento en forma permanente debido a mareos.

Los eventos adversos emergentes del tratamiento, independientemente de la causalidad, de los estudios A4001027 y A4001028 se resumen en la Tabla 12. Se incluyen eventos seleccionados que ocurrieron en 2% o más de los sujetos y a una tasa numéricamente mayor en los pacientes tratados con CELSENTRI; los eventos ocurridos en la misma tasa o mayor con placebo no se muestran.

Tabla 12 - Porcentaje de sujetos con eventos adversos emergentes del tratamiento seleccionados (todas las causalidades) ($\geq 2\%$ en CELSENTRI y a una tasa más alta en comparación con el placebo)

Estudios A4001027 y A4001028 (análisis combinado, 48 semanas)

Sistema/ Eventos adversos	CELSENTRI Dos veces al día*		Placebo	
	(n=426) %	Tasa ajustada por exposición (por 100 pacientes-año) PYE=309**	(n=209) %	Tasa ajustada por exposición (por 100 pacientes-año) PYE=111**
TRASTORNOS OCULARES				
Conjuntivitis	2	3	1	3
Infecciones, inflamaciones y manifestaciones oculares asociadas	2	3	1	2
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES				
Constipación	6	9	3	6
TRASTORNOS GENERALES Y CONDICIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN				
Fiebre	13	20	9	17
Dolor y molestias	4	5	3	5
INFECCIONES E INFESTACIONES				
Infección del tracto respiratorio superior	23	37	13	27
Infección por herpes	8	11	4	8
Sinusitis	7	10	3	6
Bronquitis	7	9	5	9
Foliculitis	4	5	2	4
Verrugas anogenitales	2	3	1	3
Influenza	2	3	0,5	1
Otitis media	2	3	0,5	1
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y NUTRICIÓN				
Trastornos del apetito	8	11	7	13
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONECTIVO				
Signos y síntomas relacionados con articulaciones	7	10	3	5
Dolores musculares	3	4	0,5	1
NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS Y NO ESPECIFICADAS				
Neoplasias benignas de piel	3	4	1	3

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scorserra

COORDINADORA TÉCNICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
IF-2019-09660359-APN/INFORMACIÓN/SECRETARÍA DE SALUD

IF-2019-08660339-APN-DERM/ANMAT

Página 38 de 4732

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO				
Mareos/Mareo postural	9	13	8	17
Parestesias y disestesias	5	7	3	6
Anormalidades del sensorio	4	6	1	3
Trastornos de la conciencia	4	5	3	6
Neuropatías periféricas	4	5	3	6
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS				
Trastornos en inicio y mantenimiento del sueño	8	11	5	10
Trastornos depresivos	4	6	3	5
Síntomas de ansiedad	4	5	3	7
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS				
Síntomas de vejiga y uretra	5	7	1	3
Signos y síntomas del tracto urinario	3	4	1	3
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y DEL MEDIASTINO				
Tos y síntomas asociados	14	21	5	10
Signos y síntomas del tracto respiratorio superior	6	9	3	6
Congestión e inflamación nasal	4	6	3	5
Anormalidades de la ventilación	4	5	2	5
Trastornos de los senos paranasales	3	4	0,5	1
TRASTORNOS DE LA PIEL Y EL TEJIDO SUBCUTÁNEO				
Erupción cutánea	11	16	5	11
Trastornos de las glándulas ecrinas y apócrinas	5	7	4	7,5
Prurito	4	5	2	4
Lipodistrofias	3	5	0,5	1
Eritemas	2	3	1	2
TRASTORNOS VASCULARES				
Trastornos vasculares hipertensivos	3	4	2	4

* 300 mg de dosis equivalente

** PYE = pacientes-año de exposición (por sus siglas en inglés, patient-years of exposure)

Anormalidades de laboratorio

La Tabla 13 muestra las anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento de grado 3-4 que ocurrieron en más de 2% de los sujetos que recibieron CELSENTRI.

Tabla 13 - Cambio máximo en los valores de pruebas de laboratorio (independientemente de la condición inicial) incidencia mayor o igual a 2% de anomalías de grado 3 - 4 (criterios ACTG) Estudios A4001027 y A4001028 (análisis combinado, 48 Semanas)

Parámetros de laboratorio término preferido	Límite	CELSENTRI dos veces al día + TBO (n=421) ^a %	Placebo + TBO (n=207) ^a %
Aspartato aminotransferasa (TGO)	>5,0 x LSN	4,8	2,9
Alanina aminotransferasa (TGP)	>5,0 x LSN	2,6	3,4
Bilirrubina total	>2,5 x LSN	5,5	5,3
Amilasa	>2,0 x LSN	5,7	5,8
Lipasa	>2,0 x LSN	4,9	6,3

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scaserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464

IF-2018-08660359-APN-DERIVACION/MAT

IF-2018-08660339-APN-DGRM/ANMAT

Página 40 de 4732

Recuento absoluto de neutrófilos	<750/mm ³	4,3	2,4
----------------------------------	----------------------	-----	-----

^a Porcentajes basados en el total de sujetos evaluados para cada parámetro de laboratorio
LSN: límite superior de lo normal

Estudio en sujetos sin tratamiento previo:

Eventos adversos emergentes del tratamiento: Los eventos adversos emergentes del tratamiento, independientemente de la causalidad, del estudio A4001026, un estudio comparativo, doble ciego, controlado en el que 721 sujetos sin tratamiento previo recibieron CELSENTRI 300 mg dos veces al día (N=360) o efavirenz 600 mg una vez al día (n=361) en combinación con lamivudina/zidovudina (3TC COMPLEX) durante 96 semanas, se resumen en la Tabla 14. Se incluyen los eventos seleccionados que ocurrieron en 2% o más de los sujetos y en una tasa numéricamente mayor en sujetos tratados con CELSENTRI; no se muestran los eventos que ocurrieron a la misma tasa o mayor con efavirenz.

**Tabla 14 - Porcentaje de sujetos con eventos adversos emergentes del tratamiento seleccionados (todas las causalidades) 2% o más en CELSENTRI (y a una tasa más alta en comparación con efavirenz)
Estudio A4001026 (96 semanas)**

Sistema/ Evento adverso	CELSENTRI 300 mg dos veces al día + lamivudina/ zidovudina (n=360) %	Efavirenz 600 mg una vez al día + lamivudina/ zidovudina (n= 361) %
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y EL SISTEMA LINFÁTICO		
Anemias NEC	8	5
Neutropenias	4	3
TRASTORNOS DEL OÍDO Y EL LABERINTO		
Trastornos del oído NEC	3	2
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES		
Flatulencia, hinchazón y distensión	10	7
Trastornos de atonía e hipomotilidad gastrointestinal NEC	9	5
Signos y síntomas gastrointestinales NEC	3	2
TRASTORNOS GENERALES Y CONDICIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN		
Percepción de la temperatura corporal	3	1
INFECCIONES E INFESTACIONES		
Infecciones del tracto respiratorio superior	32	30
Bronquitis	13	9
Infección por Herpes	7	6
Infecciones bacterianas NEC	6	3
Herpes zoster/varicela	5	4
Infecciones por tinea	4	3
Infecciones del tracto respiratorio inferior y los pulmones	3	2
Infecciones por <i>Neisseria</i>	3	0
Infecciones virales NEC	3	2
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONECTIVO		
Signos y síntomas relacionados con las articulaciones	6	5
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO		
Pérdida de la memoria (excluyendo demencia)	3	1
Parestesias y Disestesias	4	3
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS		

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464

IF-2019-09660359-APN/REG/ANMAT

IF-2018-08660359-APN-DGRM/ANMAT

Página 406 de 4732

Síntomas vesicales y uretrales	4	3
TRASTORNOS DEL SISTEMA REPRODUCTIVO Y DE LAS MAMAS		
Condiciones y trastornos de la eyaculación y erección	3	2
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y DEL MEDIASTINO		
Signos y síntomas del tracto respiratorio superior	9	5
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO		
Condiciones de las uñas y el lecho ungueal (excluyendo infecciones e infestaciones)	6	2
Lipodistrofias	4	3
Acné	3	2
Alopecia	2	1

NEC: No clasificados en otra parte (por sus siglas en inglés)

Anormalidades de laboratorio

Tabla 15 - Cambio máximo en los valores de pruebas de laboratorio (independientemente de la condición inicial) incidencia mayor o igual a 2% de anomalías de grado 3 - 4 (criterios ACTG) Estudio A4001026 (96 Semanas)

Parámetros de laboratorio término preferido	Límite	CELSENTRI 300 mg dos veces al día + lamivudina/ zidovudina (n=353) ^a %	Efavirenz 600 mg una vez al día + lamivudina/ zidovudina (n=350) ^a %
Aspartato aminotransferasa	>5,0 x LSN	4,0	4,0
Alanina aminotransferasa	>5,0 x LSN	3,9	4,0
Creatinquinasa	>10,0 x LSN	3,9	4,8
Amilasa	>2,0 x LSN	4,3	6,0
Recuento absoluto de neutrófilos	<750/mm ³	5,7	4,9
Hemoglobina	<7,0 g/dl	2,9	2,3

^an= número total de sujetos evaluables para anomalías de laboratorio.

LSN: Límite superior de lo normal

Porcentajes basados en el total de sujetos evaluados para cada parámetro de laboratorio. Si el mismo sujeto en un grupo de tratamiento determinado tuvo más de 1 ocurrencia de la misma anomalía, sólo se cuenta la más grave.

Efectos adversos menos frecuentes en ensayos clínicos

Los siguientes eventos adversos ocurrieron en menos de 2% de los sujetos tratados con CELSENTRI o a una tasa menor al comparador. Estos eventos han sido incluidos debido a su gravedad y por la frecuencia aumentada con CELSENTRI o por riesgos potenciales debidos al mecanismo de acción. Los eventos atribuidos a la infección por HIV-1 subyacente de los sujetos no están listados.

Sangre y sistema linfático: depresión de médula y anemia hipoplásica.

Trastornos cardiacos: angina inestable, insuficiencia cardiaca aguda, enfermedad de arterias coronarias, obstrucción de arterias coronarias, infarto de miocardio, isquemia miocárdica

Trastornos hepatobiliares: cirrosis hepática, insuficiencia hepática, ictericia colestática, trombosis de la vena porta, ictericia.

Infecciones e Infestaciones: endocarditis, miositis infecciosa, meningitis viral, neumonía, infecciones por treponema, shock séptico, colitis por *Clostridium difficile*, meningitis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: miositis, osteonecrosis, rabdomiólisis, aumento de CK en sangre.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Claudia A. Scasserra

CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464

IF-2019-08660359-APN-DERIVAMMIAT

IF-2019-08660339-APN-DGRM/AMMAT

Página 403 de 4732

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos): neoplasia abdominal, cáncer anal, carcinoma de células basales, enfermedad de Bowen, colangiocarcinoma, linfoma difuso de células B grandes, linfoma, metástasis en hígado, carcinoma esofágico, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células escamosas de la piel, neoplasia de lengua (etapa maligna sin especificar), linfomas de células T grandes y células de tipo null, neoplasias malignas de conducto biliar, neoplasias endocrinas malignas y no especificadas.

Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, convulsiones y epilepsia, temblor (excluyendo congénito), parálisis facial, hemianopsia, pérdida del conocimiento, defectos del campo visual.

Experiencia post-comercialización

Los siguientes eventos han sido identificados durante el uso luego de la aprobación de CELSENTRI. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

SOBREDOSIFICACIÓN

La dosis más alta administrada en los ensayos clínicos fue de 1.200 mg. El evento adverso limitante de la dosis fue hipotensión postural, que se observó a 600 mg. Aunque la dosis recomendada para CELSENTRI en pacientes que reciben un inductor de CYP3A sin un inhibidor de CYP3A es de 600 mg dos veces al día, esta dosis es apropiada debido al metabolismo aumentado.

Se observó prolongación del intervalo QT en perros y monos con concentraciones plasmáticas de 6 y 12 veces, respectivamente, de las esperadas en humanos a la exposición prevista equivalente a 300 mg dos veces al día. Sin embargo, no se observó prolongación significativa del intervalo QT en los estudios en sujetos con HIV con experiencia de tratamiento utilizando la dosis recomendada de maraviroc, o en un estudio farmacocinético específico para evaluar el potencial de maraviroc para prolongar el intervalo QT (ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética**).

No existe un antídoto específico para la sobredosis con maraviroc. El tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas generales de apoyo incluyendo el mantenimiento del paciente en posición supina, la evaluación cuidadosa de signos vitales del paciente, la presión arterial y el electrocardiograma (ECG).

La administración de carbón activado también puede ser utilizada para ayudar a eliminar el fármaco no absorbido. La hemodiálisis tuvo un efecto mínimo en el clearance y la exposición de maraviroc en un estudio en sujetos con enfermedad renal terminal (ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética**).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777.

INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea la información para el paciente.

Hepatotoxicidad

Informe a los pacientes que se ha reportado hepatotoxicidad con CELSENTRI, incluyendo casos de riesgo de vida; por lo tanto, es importante que los pacientes informen a los médicos si tienen hepatitis B o C subyacente, o elevaciones en las pruebas hepáticas antes del tratamiento. Informe a los pacientes que, si desarrollan signos o síntomas de hepatitis o reacción alérgica tras el uso de CELSENTRI, deben dejar de tomar CELSENTRI y solicitar una evaluación médica de inmediato. Avise a los pacientes que se indicarán pruebas de laboratorio para enzimas hepáticas y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con CELSENTRI, en otros momentos durante el tratamiento, y si desarrollan erupción cutánea severa o signos y síntomas de hepatitis o una reacción alérgica debido al tratamiento (ver **POSOLÓGIA- MODO DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Eventos cardiovasculares

Se debe tener precaución cuando se administra CELSENTRI a pacientes con comorbilidades cardiovasculares, antecedentes de hipotensión postural o con medicación concomitante conocida por

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Claudia A. Scasserra

CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464

IF-2019-08660359-APN-DURVIA/ANMAT

IF-2019-08660339-APN-~~DERMATOLOGIA~~

Página 460de4732

disminuir la presión arterial, informe a sus pacientes que podrían tener un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares. Informe a los pacientes que si experimentan mareos mientras toman CELSENTRI, deben evitar conducir o manejar maquinaria.

Interacciones medicamentosas

Informe a sus pacientes que informen a su médico de medicamentos concomitantes para el HIV, ya que la dosis de CELSENTRI puede modificarse dependiendo de otros medicamentos para el HIV que se tomen con CELSENTRI. Informe a sus pacientes que no se recomienda el uso de hipérico/hierba de San Juan junto con CELSENTRI ya que puede perderse respuesta virológica y haber posible resistencia a CELSENTRI (ver **POSOLÓGIA- MODO DE ADMINISTRACIÓN**, Interacciones medicamentosas).

Dosis olvidadas

Informe a sus pacientes que es importante tomar CELSENTRI en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en un esquema de dosis regulares, con o sin alimentos. Informe a sus pacientes que eviten olvidar dosis ya que puede desarrollar resistencia. Instruya a sus pacientes que si olvidan una dosis la deben tomar lo antes posible. Informe a sus pacientes que no deben duplicar su próxima dosis o tomar más que la dosis prescrita (ver **POSOLÓGIA - MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Embarazo

Informe a sus pacientes que hay datos insuficientes de la seguridad de CELSENTRI en el embarazo. (ver Uso en poblaciones específicas).

Lactancia

Instruya a las mujeres infectadas por HIV-1 que no amamenten ya que el HIV-1 puede transmitirse al bebe por la leche materna (ver Uso en poblaciones específicas).

PRESENTACIONES

CELSENTRI 150 mg y 300 mg se presenta en envases que contienen 30, 60, 90 y 180 comprimidos recubiertos. Puede que no todas las presentaciones estén disponibles.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C y protegido de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.373.

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Mooswaldallee 1, 79090, Freiburg, Alemania.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. – 0800-220-4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

Fecha de última revisión: .../.../... Disp. N° ...

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.

© 20xx Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

TROFILE es una marca comercial registrada de Monogram Biosciences, Inc y no es propiedad o licenciada al grupo de compañías de ViiV Healthcare. El fabricante de esta marca no está afiliado a, o no respalda al, grupo de compañía de ViiV Healthcare o sus productos.

FDA 07/2018

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scaserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODEADA
IF-2019-09660339-APN-DEB/ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-08660351-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 12 de Febrero de 2019

Referencia: EX-2018-39026271- Prospecto Celsentri

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 47 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.12 17:28:48 -03'00'

Analia Claudia Sabatini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.02.12 17:28:50 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CELSENTRI MARAVIROC 150 mg - 300 mg Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

Lea esta información para pacientes que viene con CELSENTRI antes de empezar a tomarlo y cada vez que obtiene un nuevo envase, ya que puede contener información nueva. Esta información no reemplaza la charla con su médico sobre su enfermedad o tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de CELSENTRI?

CELSENTRI puede causar eventos adversos serios, incluyendo problemas hepáticos serios (toxicidad hepática). Puede ocurrir una reacción alérgica antes de que ocurran los problemas del hígado. **Deje de tomar CELSENTRI y llame a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas:**

- Una erupción cutánea con picazón en su cuerpo (reacción alérgica)
- Color amarillo en la piel o la parte blanca del ojo (ictericia)
- Orina oscura (color té)
- Vómitos
- Dolor en la parte superior derecha del abdomen

¿Qué es CELSENTRI?

CELSENTRI es un medicamento de venta bajo receta archivada contra el HIV-1 usado con otros medicamentos antirretrovirales para tratar la infección por virus HIV-1 con tropismo CCR5. El VIH-1 (Virus de la Inmunodeficiencia Humana-1) es el virus que causa SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida).

CELSENTRI se usa con otros medicamentos anti-VIH en adultos con infección por VIH-1 con tropismo CCR5.

No se recomienda el uso de CELSENTRI en pacientes con HIV-1 con tropismo dual/mixto o CXCR4.

¿Quiénes no deben tomar CELSENTRI?

No tome CELSENTRI si Ud:

- tiene problemas de riñones serios o está en hemodiálisis y está tomando ciertos medicamentos.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar CELSENTRI?

Antes de tomar CELSENTRI, hable con su médico e infórmele sobre todas sus condiciones médicas, incluyendo si:

- Tiene problemas de hígado, incluyendo antecedentes de hepatitis B o C.
- Tiene problemas de corazón.
- Tiene problemas de riñones.
- Tiene presión sanguínea baja o toma medicamentos para bajar la presión.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si CELSENTRI puede dañar al niño por nacer.
- Está amamantando o planea amamantar. **No amamante si está tomando CELSENTRI.** No amamante a su bebe si tiene HIV-1 por el riesgo de pasar el HIV al bebe. Hable con su médico acerca de la mejor manera de alimentar a su bebe.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Claudia A. Scasserra

CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464

IF-2019-08660430-APN-43000000-AR

IF-2018-08660430-APN-DGRM/ANMAT

Página 21 de 232

Hable con su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo los de venta bajo receta y los de venta libre, vitaminas, y suplementos herbarios. Algunos medicamentos pueden interactuar con CELSENTRI. Mantenga una lista de todos sus medicamentos para mostrarle a su médico o farmacéutico.

Consulte con su médico la lista de medicamentos que pueden interactuar con CELSENTRI.

No comience a tomar nuevos medicamentos sin decirle a su médico. Su médico puede decirle si es seguro tomar CELSENTRI con otros medicamentos. Su médico puede necesitar cambiarle la dosis de CELSENTRI si lo toma junto con ciertos medicamentos.

No tome productos que contengan hipérico/ hierba de San Juan (*Hipericum perforatum*).

¿Cómo debo tomar CELSENTRI?

Tome CELSENTRI exactamente como se lo indicó su médico.

- No cambie la dosis o deje de tomar CELSENTRI sin consultar antes con su médico.
- Si olvida una dosis de CELSENTRI, tómela ni bien lo recuerde. No tome dos dosis al mismo tiempo. Si no está seguro de su dosis, hable con su médico.
- Permanezca bajo supervisión médica mientras toma CELSENTRI.
- Trague los comprimidos de CELSENTRI enteros. No los mastique.
- Puede tomar CELSENTRI con o sin alimentos.
- No se quede sin CELSENTRI. Puede aumentar la cantidad de virus en sangre y puede volverse más difícil de tratar. Cuando comience a quedarse con poco CELSENTRI, visite a su médico o farmacia.
- Si toma demasiado CELSENTRI consulte a su médico. Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de CELSENTRI?

- **CELSENTRI puede causar efectos adversos serios incluyendo:**
- **Ver ¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de CELSENTRI?**
- **Erupción cutánea seria y reacciones alérgicas.** Se reportaron reacciones adversas serias y que potencialmente pueden poner en riesgo la vida en algunos pacientes que tomaban CELSENTRI. Si Ud. desarrolla erupción cutánea con cualquiera de los siguientes síntomas, suspenda CELSENTRI y contacte a su médico de inmediato:
 - Fiebre
 - Malestar general
 - Dolor muscular
 - Ampollas o úlceras en la boca
 - Ampollas o descamación de la piel
 - Enrojecimiento o hinchazón de los ojos
 - Hinchazón de la boca, rostro o labios
 - Dificultad para respirar
 - Color amarillo en piel y parte blanca de los ojos
 - Orina oscura o color té
 - Dolor o sensibilidad en el lado derecho debajo de las costillas.
 - Pérdida de apetito.
 - Náuseas, vómitos.
- **Problemas de corazón** incluyendo ataque al corazón.
- **Baja de presión al ponerse de pie (hipotensión postural).** La baja de presión al pararse puede causar mareos o desmayo. No maneje vehículos o maquinaria si tiene mareos mientras toma CELSENTRI.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

IF-2019-08640539-APN-DEAM/ANMAT

IF-2019-08640530-APN-DERMA/ANMAT

Página 4 de 232

- **Cambios en su sistema inmune (Síndrome de reconstitución inmune)** Cuando comienza a tomar medicamentos para el HIV-1 puede ocurrir una afección llamada Síndrome de Reconstitución Inmune. Su sistema inmune puede fortalecerse y puede comenzar a combatir infecciones que han estado escondidas en su cuerpo por un largo tiempo. Hable con su médico si desarrolla nuevos síntomas luego de comenzar a tomar medicamentos para el VIH.
- **Posibilidad de infección o cáncer.** CELSENTRI afecta a otras células del sistema inmune y por consiguiente posiblemente puede aumentar la probabilidad de tener otra infección o cáncer.

Los efectos adversos más comunes incluyen resfríos y síntomas tipo resfrío, tos, fiebre, erupción cutánea, gases e hinchazón, indigestión, constipación y mareos.

Hable con su médico sobre cualquier efecto adverso que le preocupa o no se va.

Estos no son todos los efectos adversos de CELSENTRI. Para más información, consulte a su médico o farmacéutico.

¿Cómo debo almacenar CELSENTRI?

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C y protegido de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Información general sobre CELSENTRI

Los medicamentos a veces se prescriben para afecciones que no se mencionan en la información para pacientes. No use CELSENTRI para una afección para la cual no fue prescripta. No le de CELSENTRI a otras personas, aún si tiene los mismos síntomas que Ud. ya que los puede dañar.

Esta información para pacientes resume la información más importante acerca de CELSENTRI. Si desea más información hable con su médico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

¿Cuáles son los ingredientes de CELSENTRI?

Ingrediente activo: Maraviroc

Otros ingredientes: Celulosa microcristalina; Fosfato ácido de calcio anhidro; Almidón glicolato de sodio; Estearato de magnesio; Azul Opadry II (8 5G20583)

CELSENTRI 150 mg y 300 mg se presenta en envases que contienen 30, 60, 90 y 180 comprimidos recubiertos. Puede que no todas las presentaciones estén disponibles.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.373.

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Mooswaldallee 1, 79090, Freiburg, Alemania.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. – 0800-220-4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.

© 20xx Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

Fecha de última revisión: .../.../... Disp. N°

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

IF-2019-08660530-APN-DGR/ANMAT

Página 27 de 28

IF-2018-08660539-APN-DERMATOLOGIA

Página 6 de 232

[Logo GlaxoSmithKline]

[Logo ViiV Healthcare]

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

IF-2019-08660530-APN-DGAM/AMMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-08660530-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Febrero de 2019

Referencia: EX-2018-39026271- Inf Pac Celsentri.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.12 17:27:27 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.02.12 17:27:28 -03'00'