Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº 3294

BUENOS AIRES, 22 MAY 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001301-14-6 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 mg – 300 mg, aprobada por Certificado Nº 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 Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 294 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada CELSENTRI / MARAVIROC, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MARAVIROC 150 mg – 300 mg, aprobada por Certificado Nº 54.373 y Disposición Nº 0995/08, propiedad de la firma ViiV HEALTHCARE UK LIMITED, representada por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 49 a 123, para los prospectos que incluye información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0995/08 los prospectos e información para el paciente

autorizados por las fojas 49 a 73 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.373 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001301-14-6

DISPOSICIÓN Nº 3294

js

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 3294 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.373 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ViiV HEALTHCARE UK LIMITED, representada por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CELSENTRI / MARAVIROC, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MARAVIROC 150 mg – 300 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 0995/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-026492-07-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 2484/12.-	Prospectos e información para el paciente de fs. 49 a 123, corresponde desglosar de fs. 49 a 73.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ViiV HEALTHCARE UK LIMITED, representada por

GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº. 54.373 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....22 MAY 2014....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-001301-14-6

DISPOSICIÓN Nº 3294

Js

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

A.N.M.A.T. FOLIO 48 MESA DE ENTRADAS

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 soya, índigo carmín laca alumínica.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

CELSENTRI, en combinación con otros agentes antirretrovirales, está indicado solamente en pacientes adultos infectados con HIV-1 con tropismo CCR5.
Esta indicación se basa en el análisis de los niveles plasmáticos de ARN de HIV-1 en dos estudios controlados de CELSENTRI en sujetos con experiencia de tratamiento, y un estudio en sujetos sin tratamiento previo. Ambos estudios en sujetos con experiencia de tratamiento se realizaron en adultos clínicamente avanzados, con experiencia de tratamiento con antirretrovirales de 3 clases [INTI (inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleosídicos), INNTI (inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos nucleosídicos), IP (inhibidores de la proteasa), o enfuvirtida], con evidencia de replicación de HIV-1 a pesar de la terapia antirretroviral en curso.

Deben tenerse en cuenta los siguientes puntos al iniciar la terapia con CELSENTRI:

- Utilizar CELSENTRI sólo en pacientes adultos infectados con HIV-1 con tropismo CCR5.
- Se deben realizar pruebas de tropismo con un ensayo de tropismo altamente sensible que haya demostrado la capacidad para identificar a los pacientes adecuados para el uso de CELSENTRI. La proliferación de HIV-1 con tropismo CXCR4 o con tropismo dual/mixto, con nivel bajo preexistente, que no se detectan mediante pruebas de tropismo en la selección, se han asociado con fracaso virológico con CELSENTRI (ver **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS- Microbiología y ESTUDIOS CLÍNICOS**).
- No se recomienda el uso de CELSENTRI en sujetos con HIV-1 con tropismo dual/mixto o tropismo CXCR4 dado que no se demostró su eficacia en un estudio de fase 2 de este grupo de pacientes.
- No se han establecido la seguridad y eficacia de CELSENTRI en pacientes pediátricos.
- En sujetos sin tratamiento previo, más pacientes tratados con CELSENTRI experimentaron fracaso virológico y desarrollaron resistencia a lamivudina en comparación con efavirenz (ver **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS- Microbiología y ESTUDIOS CLÍNICOS**).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 50 MESA DE ENTRADAS

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 mínima 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 inicial, el recuento inicial de células $CD4^+$ y el puntaje de sensibilidad general (OSS, por sus siglas en inglés, overall sensitivy score) fueron importantes predictores de éxito virológico (definido como carga viral < 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)		
	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 mínima 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 zidovudina/lamivudina en el estudio A4001026. La Tabla 2 muestra la proporción (%) de sujetos con éxito virológico < 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 (18) 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 inicial 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 51 MESA DE ENTRADAS

moxifloxacina. Ningún sujeto en ninguno de los grupos tuvo un aumento de QTc ≥ 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

Población de pacientes	Dosis de maraviroc	N	ABC_{12} (ng.h/ml)	$C_{máx}$ (ng/ml)	$C_{mín}$ (ng/ml)
Voluntarios sanos (fase 1)	300 mg dos veces al día	64	2908	888	43,1
Sujetos con HIV asintomáticos (fase 2a)	300 mg dos veces al día	8	2550	618	33,6
Sujetos con HIV con experiencia de tratamiento (fase 3)*	300 mg dos veces al día	94	1513	266	37,2
	150 mg dos veces al día (+inhibidor de CYP3A)	375	2463	332	101
Sujetos con HIV sin tratamiento previo (fase 2b/3)*	300 mg dos veces al día	344	1865	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.
ABC: Área bajo la curva.

Absorción
Las concentraciones plasmáticas pico de maraviroc se alcanzan 0,5 - 4 horas después de dosis únicas orales de 1 - 1200 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 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 $C_{máx}$ y el ABC de maraviroc en un 33% en voluntarios sanos. No hubo restricciones de alimentos en los estudios que demostraran 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 (Pgp) ácida. El volumen de distribución de maraviroc es aproximadamente 194 litros.

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 52 MESA DE ENTRADAS

mono-oxidación y son sólo componentes menores de la radiactividad 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.

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 $C_{máx}$ 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 adversas asociadas con maraviroc. La farmacocinética de maraviroc no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Insuficiencia renal
Un estudio comparó la farmacocinética de una dosis única de 300 mg de CELSENTRI en sujetos con insuficiencia renal severa (Cl_{cr} < 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 $C_{máx}$ y el ABC_{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 (Cl_{cr} > 50 y ≤ 80 ml/min, n=6) e insuficiencia renal moderada (Cl_{cr} ≥ 30 y ≤ 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 ABC_{tau}, $C_{máx}$ y $C_{mín}$ 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 ABC_{tau}, $C_{máx}$ y $C_{mín}$ 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 53 MESA DE ENTRADAS

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**).

Efecto de la medicación concomitante sobre la farmacocinética de maraviroc
Maraviroc es un sustrato de CYP3A y Pgp y, por lo tanto, su farmacocinética es probable que sea modulada por los inhibidores e inductores de estas enzimas/transportadores. Los inhibidores de CYP3A/Pgp: ketoconazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, darunavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, atazanavir ± ritonavir, todos aumentaron la $C_{máx}$ y el ABC de maraviroc (ver Tabla 4). Los inductores de CYP3A rifampicina, etravirina y efavirenz disminuyeron la $C_{máx}$ y el ABC de maraviroc (ver Tabla 4).
Tipranavir/ritonavir (inhibidor neto de CYP3A/inductor de Pgp) no afectó la farmacocinética del estado estacionario de maraviroc (ver Tabla 4). Cotrimoxazol y tenofovir no afectaron la farmacocinética de maraviroc.

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}	ABC_{tau}	$C_{máx}$
Inhibidores de CYP3A y/o Pgp					
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 de gel)/ 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)
Inductores de CYP3A y/o Pgp					
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 (0,377;0,63)
Efavirenz 600 mg q.d.	12	200mg 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 600mg 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)

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

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)
Inhibidores e Inductores de CYP3A y/o Pgp					
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 gel)/ritonavir + efavirenz 1000 mg/100 mg b.i.d. + 600 mg q.d.	11	100 mg b.i.d.	8,42 (6,46;10,97)	5,00 (4,26;5,87)	2,26 (1,64;3,11)
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 1400 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 (0,850;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), ya que maraviroc no inhibe la actividad de esas enzimas a concentraciones clínicamente relevantes *in vitro*. Maraviroc no induce CYP1A2 *in vitro*.

Los resultados *in vitro* indican que maraviroc podría inhibir la PgP 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 coadministren o se utilicen 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 ABC 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 ABC 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 ningún efecto sobre la farmacocinética de la zidovudina o lamivudina. Maraviroc disminuyó la C_{min} y el ABC 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 6β-hydroxicortisol/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 > 100 μM. Sin embargo, hubo un 234% de aumento en la proporción metabólica de debrisoquina

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 55 MESA DE ENTRADAS

(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.

Actividad antiviral en cultivo celular

Maraviroc inhibe la replicación de cepas de laboratorio y aislados 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 aislados de cepas del Grupo M de HIV-1 (subtipos A a J y forma recombinante AE circulante) y aislados 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 fue aditivo/sinérgico con el inhibidor de fusión de HIV enfuvirtida. Maraviroc no fue activo contra los virus con tropismo CXCR4 y tropismo dual (valor de CE_{50} > 10 μM). La actividad antiviral de maraviroc contra HIV-2 no ha sido evaluada.

Resistencia en cultivo celular

Se seleccionaron variantes de HIV-1 con susceptibilidad reducida a maraviroc en cultivo celular, después de 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 deleción de un residuo de 3 aminoácidos en V3, ΔQAI (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 aislados clínicos de HIV-1 resistentes a INNTIs, INTIs, inhibidores de la proteasa y el inhibidor de la fusión 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

El fracaso virológico en maraviroc puede resultar de 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 **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS- 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15871

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS 01/10 56

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 de ≥ 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).

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 Virológicos Totales (como Tratados)	85 (31%)	56 (23%)
Fracasos Virológicos 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 MVC*	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 fracasaron 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 de ≥ 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 secuencias de aminoácidos del dominio V3 difirieron entre cada uno de estos sujetos, incluso para aquellos infectados con el mismo clado 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
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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

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 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 de la mediana más bajo en los recuentos de células CD4+ desde la condición inicial (+41 células/mm^3) que aquellos que fracasaron con el virus con tropismo CCR5 (+162 células/mm^3). 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/mm^3.

Sujetos sin tratamiento antirretroviral previo
En un estudio de 96 semanas en sujetos sin tratamiento antirretroviral previo, el 14% (12/85) que presentó virus con tropismo CCR5 al seleccionarse mediante un ensayo de tropismo de sensibilidad potenciada (Trofile®) 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 (11/12; 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% (4/12) 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/mm^3 mientras que aquellos sujetos que fracasaron con el virus con tropismo CCR5 tuvieron un aumento de +135 células/mm^3. La mediana del aumento del recuento de células CD4+ en sujetos que fracasaron en el grupo de efavirenz fue +95 células/mm^3.

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: A4001027 y A4001028, en sujetos adultos con experiencia de tratamiento antirretroviral y 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, 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 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 (≥ 1 INTI, ≥ 1 INNTI, ≥ 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 58 MESA DE ENTRADAS

fenotípica en condiciones iniciales. Además del régimen de base optimizado, los sujetos fueron aleatorizados en una proporción de 2:2:1 a maraviroc 300 mg una vez al día, maraviroc 300 mg dos veces al día, o placebo. Las dosis se ajustaron sobre la base del tratamiento de base como se describe en **POSOLOGÍA- MODO DE ADMINISTRACIÓN**, Tabla 10.
En el análisis combinado de 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%)
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 (OBT, optimized therapy background , por sus siglas en inglés)	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 1 2 ≥ 3	 57 (13,4%) 136 (31,9%) 104 (24,4%) 125 (29,3%)	 35 (16,7%) 44 (21,1%) 59 (28,2%) 66 (31,6%)
Sujetos con mutaciones de resistencia a enfurtivida	90 (21,2%)	45 (21,5%)
Mediana del Número de Resistencias Asociadas[b] Mutaciones a IP Mutaciones a INNTI	10 1 6	10 1 6

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

Mutaciones a INTI		

[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 Eventos Adversos Otros	 97 (23%) 19 (4%) 27 (6%)	 113 (54%) 11 (5%) 18 (9%)	
Sujetos con eventos de Categoría C del CDC emergentes del tratamiento	22 (5%)	16 (8%)	
Muertes (durante el estudio o dentro de las 28 días de la última dosis)	9 (2%)[a]	1 (0,5%)	

[a] Un sujeto adicional murió mientras recibía terapia con maraviroc a rótulo 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 < 400 copias/ml que recibieron maraviroc en comparación con placebo fue de 56% y 22%, 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 maraviroc + 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 maraviroc dos veces al día + TBO (124 células/mm^3) que con placebo + TBO (60 células/mm^3).

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 maraviroc 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 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 es un estudio en curso, 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 en plasma ≥ 2.000 copias/ml de ARN de HIV-1 y no podían: 1) haber recibido con anterioridad cualquier terapia antirretroviral por > 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 zidovudina/lamivudina. La eficacia y seguridad de CELSENTRI se basan en la comparación de CELSENTRI dos veces al día frente a

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

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 + zidovudina/lamivudina (N=360)	**Efavirenz 600 mg una vez al día + zidovudina/lamivudina (N=361)**
Edad (años) Media Rango	 36,7 20-69	 37,4 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/µl)	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 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†

Resultados en la semana 96*	**CELSENTRI 300 mg dos veces al día + zidovudina/ lamivudina N = 311 n (%)**	**Efavirenz 600 mg una vez al día + zidovudina/ lamivudina 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		

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

• 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[1]	43 (14)	36 (12)

[1] El número total de sujetos (N) 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.

* Resultados a la semana 48: Respondedores virológicos (< 400): 228/311 (73%) en CELSENTRI, 219/303 (72%) en Efavirenz

Respondedores virológicos (< 50): 213/311 (69%) en CELSENTRI, 207/303 (68%) en Efavirenz

[1] 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/mm^3 para la rama de CELSENTRI en comparación a 155 células/mm^3 en la rama de efavirenz.

POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Recomendaciones de dosis para pacientes con función renal normal

La dosis recomendada de CELSENTRI difiere en base a la medicación concomitante, debido a las interacciones de fármacos (ver Tabla 10). CELSENTRI puede tomarse con o sin alimentos. CELSENTRI debe administrarse en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

La Tabla 10 muestra los ajustes de dosis recomendados (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Interacciones con Fármacos**).

Tabla 10 - Régimen de dosificación recomendado

Medicación Concomitante	Dosis de CELSENTRI
Inhibidores potentes del CYP3A (con o sin un inductor potente de CYP3A) incluyendo: • inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir) • delavirdina • ketoconazol, itraconazol, claritromicina • otros inhibidores potentes del CYP3A (por ej., nefazodona, telitromicina)	150 mg dos veces al día
Otras medicaciones concomitantes, incluyendo tipranavir/ritonavir, nevirapina, raltegravir, todos los INTIs y enfuvirtida	300 mg dos veces al día
Inductores potentes de CYP3A (sin un inhibidor potente del CYP3A) incluyendo: • efavirenz • rifampicina • etravirina • carbamazepina, fenobarbital, y fenitoína	600 mg dos veces al día

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 base a la función renal

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

Fármacos Concomitantes*	Dosis de CELSENTRI Basada en la Función Renal				
	Normal	**Leve**	**Moderada**	**Severa**	**Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ESRD)**
	Cl_{cr} > 80 ml/min	Cl_{cr} > 50 y ≤ 80 ml/min	Cl_{cr} ≥ 30 y ≤ 50 ml/min	Cl_{cr} < 30 ml/min	En Hemodiálisis Regular
Inhibidores potentes del CYP3A (con o sin un inductor de CYP3A)*	150 mg dos veces al día	150 mg dos veces al día	150 mg dos veces al día	NR	NR
Otros fármacos concomitantes*	300 mg dos veces al día	300 mg dos veces al día	300 mg dos veces al día	300 mg dos veces al día†	300 mg dos veces al día†
Inductores potentes de CYP3A (sin un inhibidor potente del CYP3A)*	600 mg dos veces al día	600 mg dos veces al día	600 mg dos veces al día	NR	NR

NR: No Recomendado
* Ver Tabla 10 para la lista de fármacos concomitantes
† La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día si hay algún síntoma de hipotensión postural (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

CONTRAINDICACIONES
CELSENTRI no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa terminal (Cl_{Cr} < 30 ml/min) que están tomando inhibidores o inductores potentes de CYP3A.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Hepatotoxicidad
Se ha reportado hepatotoxicidad con el uso de CELSENTRI. Puede ocurrir erupción cutánea severa o evidencia de reacción alérgica sistémica (por ejemplo: fiebre, eosinofilia o IgE elevado) previo al desarrollo de hepatotoxicidad. Los pacientes con signos o síntomas de hepatitis o reacción alérgica luego de la administración con CELSENTRI deben ser evaluados inmediatamente.
Se ha informado hepatotoxicidad con características alérgicas incluyendo riesgo de vida en ensayos clínicos y poscomercialización. 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. 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 bilurribina antes de iniciar el tratamiento con CELSENTRI y en otros puntos de tiempo durante el tratamiento como se indica clínicamente. 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 discontinuación 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 hepatitis viral B o C. La seguridad y eficacia de CELSENTRI no se han estudiado específicamente en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. En estudios de sujetos infectados con HIV con experiencia de tratamiento, aproximadamente el 6% de los sujetos estaban coinfectados con hepatitis B y aproximadamente el 6% estaban coinfectados con hepatitis C. Debido al escaso número de sujetos coinfectados estudiado, no se pueden extraer conclusiones con respecto a si presentan un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas con la administración de CELSENTRI.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 1557

A.N.M.A.T. FOLIO 63 MESA DE ENTRADAS

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 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 aminotransferasas hepáticas, e iniciar el tratamiento adecuado.

Eventos cardiovasculares
Utilizar con precaución en pacientes con riesgo elevado de 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 cardiaca 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 las enfermedades isquémicas 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, la hipotensión postural se observó a una tasa similar a la del placebo (aproximadamente el 0,5%). Se debe tener precaución cuando se administra CELSENTRI en pacientes con antecedentes de hipotensión postural o de forma concomitante a medicamentos conocidos por reducir la presión arterial.

Hipotensión postural en pacientes con insuficiencia renal
Los pacientes con deterioro de la función renal pueden tener comorbilidad cardiovascular y pueden tener riesgo mayor de eventos cardiovasculares desencadenados por la hipotensión postural. 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 **POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN)**

Síndrome de reconstitución inmune
Se ha informado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia de combinación de antirretrovirales, incluyendo maraviroc. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral de combinación, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde, pueden desarrollar una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como la

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis* jirovecii, *Mycobacterium* tuberculosis, o reactivación de *Herpes* simple 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), fue comparable 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 CELSENTRI en comparación con placebo (23% frente a 13%), hubo una menor tasa de neumonía (2% frente a 5%) informada en sujetos que recibían CELSENTRI. También se informó una mayor incidencia de infecciones por virus del Herpes (11 por cada 100 pacientes-año) en la rama de CELSENTRI cuando se ajustó para la exposición en comparación con el placebo (8 por 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 CELSENTRI en comparación al 2,4 por 100 pacientes-año para efavirenz.
Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente por evidencia de infecciones mientras reciben CELSENTRI.

Riesgo potencial de cáncer
Si bien no se ha observado aumento de tumores malignos con CELSENTRI, 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 CELSENTRI 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 CELSENTRI y efavirenz, respectivamente.
Se requiere un seguimiento a largo plazo para evaluar más plenamente este riesgo.

Interacciones con fármacos
Efecto de fármacos concomitantes sobre la farmacocinética de maraviroc
Maraviroc es un sustrato de CYP3A y Pgp y, por lo tanto, es probable que su farmacocinética sea modulada por los inhibidores e inductores de estas enzimas/transportadores. De aquí que, puede ser necesario un ajuste de dosis cuando maraviroc se administra conjuntamente con esos fármacos (ver **POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN**).
No se recomienda el uso concomitante de maraviroc y Hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)* o productos que contienen Hierba de San Juan. Se espera que la coadministración de maraviroc con Hierba de San Juan 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
Categoría B. La incidencia de variaciones y malformaciones fetales no aumentó en los estudios de toxicidad embriofetal realizados con maraviroc con exposiciones (ABC) de aproximadamente 20 veces mayores en ratas y 5 veces mayores en conejos que la exposición humana a la dosis diaria recomendada (hasta 1.000 mg/kg/día en ratas y 75 mg/kg/día en conejos). Durante los estudios de desarrollo pre y postnatal en la descendencia, el desarrollo de la descendencia, incluyendo fertilidad y capacidad reproductiva, no se vio afectado por la administración materna de maraviroc.
Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana,

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

CELSENTRI debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario, y si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia
El Centro para el Control y Prevención de enfermedades (E.E.U.U.) recomienda que las madres infectadas por HIV no amamanten a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión postnatal de la infección por HIV. Los estudios en ratas en lactancia indican que maraviroc se excreta en gran medida en la leche de rata. Se desconoce si maraviroc se excreta en la leche humana. Debido al potencial tanto para la transmisión de HIV como para reacciones adversas graves en los lactantes, las madres deben recibir instrucciones de no amamantar si están recibiendo CELSENTRI.

Uso pediátrico
La farmacocinética, seguridad y eficacia de maraviroc en pacientes menores de 16 años de edad no han sido establecidas. Por lo tanto, maraviroc 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 ($Cl_{Cr} \leq 80$ ml/min) se basan en los resultados de un estudio farmacocinético realizado en sujetos sanos con diversos grados de insuficiencia renal. 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 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 con maraviroc. Maraviroc no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** *y* **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

Sexo
El análisis farmacocinético poblacional de los datos combinados de la Fase 1/2a indicaron que el sexo (mujeres: n=96; 23,2% de la población total) no afecta las concentraciones de maraviroc. No es necesario el ajuste de la dosis en base al sexo.

Raza
El análisis farmacocinético poblacional de los datos combinados de la Fase 1/2a indicaron que la exposición fue de 26,5% más alta en los asiáticos (N=95) en comparación a los no-asiáticos (n=318). Sin embargo, un estudio diseñado para evaluar diferencias farmacocinéticas entre los caucásicos (n=12) y singapurenses (n=12) no mostró diferencias entre estas dos poblaciones. No es necesario ajustar la dosis en base a la raza.

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 rata.
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 (ABC) 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.

Estudios en 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 + 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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 67 MESA DE ENTRADAS

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. Otros eventos adversos que ocurrieron con dosificación una vez al día a una tasa superior a la de placebo y con dosificación de dos veces al día fueron diarrea, edema, influenza, candidiasis esofágica, trastornos del sueño, rinitis, parasomnias, y alteraciones urinarias. 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.
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 el 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 A4001027 y A4001028 se resumen en la Tabla 12. Se incluyen eventos que ocurrieron en ≥ 2% 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) (≥ 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
Neumonía	2	3	5	10

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 68 ENTRADAS

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
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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

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

Tabla 13 - Cambio máximo en los valores de pruebas de laboratorio (independientemente de la condición inicial) incidencia ≥ 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)* %	Placebo + TBO (N=207)* %
Aspartato aminotransferasa	> 5,0 x LSN	4,8	2,9
Alanina aminotransferasa	> 5,0 x LSN	2,6	3,4
Bilirrubina total	> 5,0 x LSN	5,5	5,3
Amilasa	> 2,0 x LSN	5,7	5,8
Lipasa	> 2,0 x LSN	4,9	6,3
Recuento absoluto de neutrófilos	< 750/mm^3	4,3	2,4

* Porcentajes basados en el total de sujetos evaluados para cada parámetro de laboratorio
LSN: límite superior de la normalidad.

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 (n=361) en combinación con zidovudina/lamivudina durante 96 semanas, se resumen en la Tabla 14. Se incluyen los eventos seleccionados que ocurrieron en ≥ 2% 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 que con efavirenz.

Tabla 14 - Porcentaje de sujetos con eventos adversos emergentes del tratamiento seleccionados (todas las causalidades) (≥ 2% 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 + zidovudina/ lamivudina N=360 (%)	Efavirenz 600 mg una vez al día + zidovudina/ lamivudina 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		

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

Percepción de la temperatura corporal	3	1
INFECCIONES E INFESTACIONES		
Bronquitis	13	9
Infección por Herpes	7	6
Infección del Tracto Respiratorio Superior	32	30
Infecciones bacterianas NEC	6	3
Herpes zoster/varicela	5	4
Infecciones del tracto respiratorio inferior y los pulmones	3	2
Infecciones por *Neisseria*	3	0
Infecciones por Tinea	4	3
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		
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		
Acné	3	2
Alopecia	2	1
Lipodistrofias	4	3
Condiciones de las uñas y el lecho ungueal (excluyendo infecciones e infestaciones)	6	2

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 ≥ 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 +zidovudina/ lamivudina (N=353)* %	Efavirenz 600 mg una vez al día + zidovudina/ lamivudina (N=350)* %
Aspartato aminotransferasa	> 5,0 x LSN	4,0	4,0
Alanina aminotransferasa	> 5,0 x LSN	3,9	4,0
Creatinquinasa		3,9	4,8
Amilasa	> 2,0 x LSN	4,3	6,0
Recuento absoluto de	< 750/mm^3	5,7	4,9

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

neutrófilos			
Hemoglobina	< 7,0 g/dl	2,9	2,3

*N=número total de sujetos evaluables para anormalidades de laboratorio.
LSN: límite superior de la normalidad.
Porcentajes basados en el total de sujetos evaluados para cada parámetro de laboratorio. Si el mismo sujeto en un grupo de tratamiento determinado tuvo > 1 de ocurrencia de la misma anomalía, sólo se cuenta la más grave.

Efectos adversos menos frecuentes en ensayos clínicos
Los siguientes eventos adversos ocurrieron en < 2% de los sujetos tratados con CELSENTRI. 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 del paciente no están listados.
Sangre y sistema linfático: depresión de médula y anemia hipoplásica.
Trastornos cardíacos: 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, aumento de transaminasas, 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.
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 y no se encuentran descriptos anteriormente. 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 a CELSENTRI.
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).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

Si está indicado, debe lograrse la eliminación de maraviroc activo no absorbido mediante emesis. La administración de carbón activado también puede ser utilizada para ayudar a eliminar el fármaco no absorbido. Dado que maraviroc se une a las proteínas moderadamente, la diálisis puede ser beneficiosa en la eliminación de este medicamento.
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 EL PACIENTE
Los pacientes deben ser informados que se reportaron problemas hepáticos incluyendo riesgo de vida con CELSENTRI. Los pacientes deben ser informados de que si desarrollan signos o síntomas de hepatitis o reacción alérgica tras el uso de CELSENTRI (erupción cutánea, aspecto amarillo de la piel o los ojos, orina oscura, vómitos, dolor abdominal), deben dejar de tomar CELSENTRI y solicitar una evaluación médica de inmediato. Los pacientes deben comprender 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 **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).
Los pacientes deben ser informados de que CELSENTRI no es una cura para la infección por HIV-1 y los pacientes aún pueden desarrollar enfermedades asociadas con la infección por HIV-1, incluyendo infecciones oportunistas.
Los pacientes deben mantenerse bajo vigilancia médica al usar CELSENTRI.
Los pacientes deben ser advertidos de evitar hacer cosas que puedan diseminar la infección por HIV-1 a otras personas.

- **No comparta agujas u otros equipos de inyección.**
- **No comparta artículos personales que puedan tener sangre u otros fluidos corporales, tales como cepillos de dientes y hojas de afeitar.**
- **No mantenga ningún tipo de relaciones sexuales sin protección.** Practique siempre sexo seguro mediante el uso de preservativos de látex o poliuretano para reducir el riesgo de contacto sexual con semen, secreciones vaginales o sangre.
- **No amamante.** Se desconoce si CELSENTRI puede pasar a su bebé a través de la leche materna y si puede hacerle daño. Además, las madres con HIV-1 no deben amamantar porque el HIV-1 puede pasar al bebé en la leche materna.

Los pacientes deben ser advertidos de que es importante que tomen todos sus medicamentos contra el HIV del modo en que fueron indicados y a la(s) misma(s) hora(s) cada día. CELSENTRI siempre debe administrarse en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Los pacientes no deben cambiar la dosis o discontinuar el tratamiento sin consultar a su médico. Los pacientes deben ser advertidos de que si se olvidan de tomar una dosis, deben tomar la dosis siguiente de CELSENTRI tan pronto como sea posible y luego tomar su próxima dosis programada en su horario habitual. Si faltan menos de 6 horas para su próxima dosis, no deben tomar la dosis olvidada y en su lugar deben esperar y tomar la dosis siguiente a la hora habitual.
Los pacientes deben ser advertidos de que cuando empiezan a quedarse sin suministro de CELSENTRI, deben pedirle una nueva prescripción a su médico.
Se debe tener precaución cuando se administra CELSENTRI a pacientes con antecedentes de hipotensión postural o con medicación concomitante conocida por disminuir la presión arterial. Los pacientes deben ser advertidos de que si experimentan mareos mientras toman CELSENTRI, deben evitar conducir o manejar maquinaria.

PRESENTACIONES
CELSENTRI 150 mg y 300 mg se presenta en envases que contienen 30, 60, 90 y 180 comprimidos recubiertos.

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

3294

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: Goedecke 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 DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

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

Trofile® es una marca comercial registrada de Monogram Biosciences, Inc.

FDA 02/2013

Logo GlaxoSmithKline

Logo ViiV Healthcare

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571