



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

**DISPOSICIÓN N° 6895**

BUENOS AIRES, 08 NOV 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013387-10-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CELSENTRI / MARAVIROC, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150mg y 300mg; 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.

5 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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

**DISPOSICIÓN N° 6895**

Que a fojas 170 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CELSENTRI / MARAVIROC, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150mg y 300mg, aprobada por Certificado N° 54.373 y Disposición N° 0995/08, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 45 a 64, 65 a 84 y 85 a 104.

07

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0995/08 los prospectos autorizados por las fojas 45 a 64 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

**DISPOSICIÓN N° 6895**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.373 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013387-10-1

DISPOSICION N° **6895**

js

**Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.**



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6895**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.373 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0995/08.-

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

5

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2767/09.-	Prospectos de fs. 45 a 64, 65 a 84 y 85 a 104, corresponde desglosar de fs. 45 a 64.-

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización Nº 54.373 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de 08 NOV 2010 de 2010.-

Expediente Nº 1-0047-0000-013387-10-1

DISPOSICIÓN Nº 6895

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**CELSENTRI  
MARAVIROC**  
Comprimidos recubiertos

Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto/tableta recubierta de CELSENTRI 150 mg contiene:

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

\* contiene alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol (macrogol 3350), talco, lecitina de soya, índigo carmín laca alumínica.

Cada comprimido recubierto/tableta recubierta de CELSENTRI 300 mg contiene:

MARAVIROC	300,00 mg
Celulosa microcristalina	564,00 mg
Fosfato de calcio dibásico 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**

Agente antiviral de acción sistémica, Código ATC: J05AX09.

**INDICACIONES**

CELSENTRI, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos previamente tratados infectados por el VIH-1 únicamente con tropismo CCR5 detectable (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Esta indicación se basa en los datos de seguridad y eficacia de dos ensayos doble ciego, controlados con placebo realizados en pacientes previamente tratados (ver **Propiedades Farmacodinámicas**).

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Descripción**

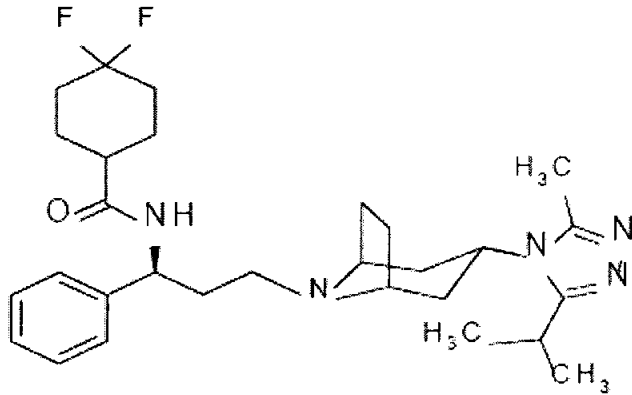
CELSENTRI, maraviroc, es una pequeña molécula antagonista, selectiva, lentamente reversible de la interacción entre el CCR5 humano y la proteína gp120 del VIH-1. El bloqueo de esta interacción evita que el VIH-1 con tropismo CCR5 ingrese a las células.

CELSENTRI se presenta en comprimidos recubiertos para administración oral que contienen 150 o 300 mg de maraviroc y los siguientes excipientes: celulosa microcristalina, fosfato ácido de calcio anhidro, almidón glicolato de sodio y estearato de magnesio. El recubrimiento de los comprimidos [Opadry® II Azul (85G20583)] contiene alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol (macrogol 3350), talco, lecitina de soya, índigo carmín laca alumínica.

  
VERÓNICA SIMUNIC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

La descripción química de maraviroc es 4,4-difluoro-N-{(1S)-3-[exo-3-(3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenilpropil}ciclohexanocarboxamida.

La fórmula molecular es C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O y la fórmula estructural es:



Maraviroc es un polvo de color blanco a blancuzco, y su peso molecular es de 513,67. Es sumamente soluble dentro del rango del pH fisiológico (pH 1,0 a 7,5).

### Propiedades Farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción

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

#### Actividad antiviral *in vitro*

Maraviroc no posee actividad antiviral *in vitro* frente a virus que pueden utilizar el co-receptor CXCR4 como co-receptor de entrada (virus con tropismo dual o virus con tropismo CXCR4, conjuntamente denominados en adelante como "virus CXCR4"). El valor EC90 sérico ajustado en 43 cepas clínicas principales de VIH-1 fue 0,57 (0,06 - 10,7) ng/ml, sin cambios significativos entre los diferentes subtipos evaluados. La actividad antiviral de maraviroc frente al VIH-2 no ha sido estudiada.

Cuando se utilizó junto a otros medicamentos antirretrovirales en cultivos celulares, la combinación de maraviroc no antagonizó una variedad de análogos nucleosídicos inhibidores de la transcriptasa reversa (INTRs), análogos no nucleosídicos inhibidores de la transcriptasa reversa (INNTRs), inhibidores de la proteasa (IPs) ni al inhibidor de la fusión del VIH enfuvirtida.

#### Resistencia

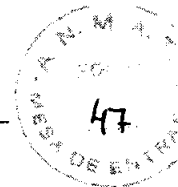
Puede producirse el escape viral de maraviroc por dos vías: la selección de virus que puedan utilizar CXCR4 como co-receptor de entrada (virus CXCR4) o la selección de virus que continúan utilizando exclusivamente CCR5 (virus con tropismo CCR5).

#### *In vitro*

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

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

VERÓNICA SIMUNIC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



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

**Resistencia genotípica:** Se ha encontrado que las mutaciones se acumulan en la región de la glucoproteína gp 120 (proteína viral que se une al co-receptor CCR5). La posición de estas mutaciones no fue consistente entre las diferentes cepas clínicas. Por lo tanto, se desconoce la relevancia de estas mutaciones para la sensibilidad a maraviroc en otros virus.

#### Resistencia cruzada in vitro

Las cepas clínicas del VIH-1 resistentes a los INTRs, a los INNTRs, a IPs y a enfuvirtida, fueron sensibles a maraviroc en líneas celulares. Los virus resistentes a maraviroc obtenidos *in vitro* permanecieron sensibles al inhibidor de la fusión enfuvirtida, y al inhibidor de la proteasa saquinavir.

#### In vivo

##### Pacientes previamente tratados

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

##### Fracaso con virus con tropismo CXCR4

Se detectaron virus CXCR4 en aproximadamente el 60% de los sujetos en los que fracasó el tratamiento con CELSENTRI, en comparación con el 6% de los sujetos que experimentaron fracaso terapéutico en el grupo que sólo recibió Tratamiento de base optimizado (TBO). Para investigar el origen probable del virus CXCR4 surgido durante el tratamiento, se realizó un análisis clonal detallado en virus de 20 sujetos representativos (16 sujetos del grupo tratado con CELSENTRI y 4 del grupo de TBO) en los que se detectó virus CXCR4 con el fracaso terapéutico. Este análisis indicó que el virus CXCR4 emergió de un reservorio de virus CXCR4 preexistente no detectado en el nivel basal, más que de mutaciones del virus con tropismo CCR5 presente en el nivel basal. Un análisis del tropismo después del fracaso del tratamiento con CELSENTRI con virus CXCR4 en pacientes con virus CCR5 en el nivel basal, demostró que la población viral revirtió a tropismo CCR5 en 33 de 36 pacientes con más de 35 días de seguimiento.

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

##### Fracaso con virus con tropismo CCR5

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

**Resistencia genotípica:** En el momento actual, la presencia de mutaciones clave (Región V3) puede no ser sugestiva de resistencia genotípica, debido a la elevada variabilidad de la secuencia V3 y del bajo número de muestras analizadas.

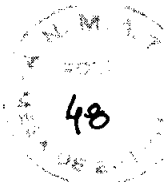
#### Información sobre estudios clínicos

##### Estudios en pacientes con tropismo CCR5 previamente tratados

Se ha investigado la eficacia clínica de CELSENTRI (en combinación con otros medicamentos antirretrovirales) sobre los niveles plasmáticos de ARN del VIH y el recuento de células CD4+ en dos ensayos pivot multicéntricos doble ciego y randomizados que están en curso (MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2,

VERÓNICA SIMUNIC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.





n=1076) en pacientes infectados por el VIH-1 con tropismo CCR5, determinado mediante el test Monogram Trofile.

Los pacientes elegibles para estos estudios habían sido expuestos previamente al menos a 3 clases de medicamentos antirretrovirales [ $\geq 1$  INTRs,  $\geq 1$  INNTRs,  $\geq 2$  IPs, y/o enfuvirtida] o con resistencia documentada por lo menos a un miembro de cada clase. Los pacientes fueron randomizados en una proporción 2:2:1 a CELSENTRI 300 mg (equivalencia de dosis) una vez al día, dos veces al día o placebo, en combinación con un tratamiento de base optimizado compuesto por 3 a 6 medicamentos antirretrovirales (excluidas dosis bajas de ritonavir). El TBO fue seleccionado en base a los antecedentes del sujeto antes del tratamiento y a la medición basal de la resistencia viral genotípica y fenotípica.

Tabla 1: Características demográficas y basales de los pacientes de los estudios MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2 (Análisis combinado)

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

Test de resistencias GeneSeq.

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

El aumento medio del recuento de células CD4+ desde el nivel basal en pacientes que fracasaron con un cambio del tropismo que resultó en tropismo dual/mixto o CXCR4, en el grupo de CELSENTRI 300 mg dos veces al día + TBO (+56 células/mm<sup>3</sup>) fue mayor que el observado en pacientes que fracasaron con el TBO solo (+13,8 células/mm<sup>3</sup>) independientemente del tropismo.

Tabla 2. Resultados del tratamiento randomizado a la semana 48 (estudios combinados MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2)

VERÓNICA SIMUNIC  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL  
 PFIZER S.R.L.



Resultados	CELSENTRI 300 mg dos veces al día + TBO N=426	TBO solo N=209	Diferencia tratamiento <sup>1</sup> (Intervalo de confianza <sup>2</sup> )
ARN del VIH-1 Cambio respecto del nivel basal (log <sub>10</sub> copias/ml)	-1,84	-0,78	-1,05 (-1,33, -0,78)
Proporción de pacientes con ARN del VIH < 400 copias/ml	56,1%	22,5%	Odds ratio: 4,76 (3,24 - 7,00)
Proporción de pacientes con ARN del VIH < 50 copias/ml	45,5%	16,7%	Odds ratio: 4,49 (2,96 - 6,83)
Recuento de células CD4+ Cambio respecto del nivel basal (células/mm <sup>3</sup> )	124,07	60,93	63,13 (44,28/81,99)
<sup>1</sup> valores p <0,0001			
<sup>2</sup> Para todas las variables de eficacia, los intervalos de confianza fueron del 95%, con excepción del cambio en el ARN del VIH-1 respecto del nivel basal, para lo que fue del 97,5%.			

CELSENTRI 300 mg dos veces al día + TBO fue superior al TBO solo en todos los subgrupos de pacientes analizados (ver Tabla 3). Los pacientes con recuento muy bajo de CD4+ en el nivel basal (por ejemplo < 50 células/μl) tuvieron una respuesta menos favorable. Este subgrupo tenía alto grado de marcadores de mal pronóstico, es decir, alto grado de resistencia y alta carga viral en el nivel basal. Sin embargo, todavía se ha demostrado un beneficio significativo debido al tratamiento con CELSENTRI en comparación con el que se demostró con el TBO solo (ver Tabla 3).

Tabla 3. Proporción de pacientes que alcanzaron <50 copias/ml a la semana 48 por subgrupo (estudios combinados MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2 combinados, ITT)

Subgrupos	ARN del VIH-1 <50 copias/ml	
	CELSENTRI 300 mg dos veces al día + TBO N=426	TBO solo N=209
ARN del VIH-1 basal < 5,0 log <sub>10</sub> copias/ml ≥ 5,0 log <sub>10</sub> copias/ml	58,4% 34,7%	26,0% 9,5%
CD4+basales (células/μl):		
<50	16,5	2,6
50-100	36,4	12,0
101-200	56,7	21,8
201-350	57,8	21,0
≥ 350	72,9	38,5
Número de ARV activos en el TBO <sup>1,2</sup>		
0	32,7%	2,0%
1	44,5%	7,4%
2	58,2%	31,7%
≥ 3	62%	38,6%
<sup>1</sup> Discontinuaciones o fracasos virológicos considerados como fracasos.		
<sup>2</sup> Basado en la puntuación GSS.		

As  
M

VERÓNICA SIMUNIC  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL  
 PFIZER S.R.L.



### Estudios en pacientes con tropismo no CCR5 previamente tratados

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

Ensayos en pacientes no tratados previamente: Un estudio en marcha, aleatorio y doble ciego (MERIT), valoró CELSENTRI versus efavirenz, ambos en combinación con zidovudina/lamivudina (n=721, 1:1). Tras 48 semanas de tratamiento CELSENTRI no alcanzó la no-inferioridad respecto de efavirenz para el criterio de 50 copias/ml de HIV-1 RNA (65,3 vs 69,3 respectivamente, límite inferior de intervalo de confianza - 11,9%). Más pacientes tratados con CELSENTRI discontinuaron el tratamiento debido a falta de eficacia (43 vs 15) y, entre los pacientes con falta de eficacia, la proporción que adquirió resistencia a los RNTI (principalmente a lamivudina) fue mayor en el brazo de CELSENTRI. Menos pacientes discontinuaron CELSENTRI debido a eventos adversos (15 vs 49).

### Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

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

La administración concomitante de un comprimido de 300 mg con un desayuno de alto contenido graso disminuyó la  $C_{máx}$  y el AUC de maraviroc en un 33% en voluntarios sanos. No hubo ninguna restricción alimenticia en los estudios que demostraron la eficacia y la seguridad de maraviroc (ver **Propiedades Farmacodinámicas**). Por lo tanto, CELSENTRI puede administrarse con o sin alimentos en las dosis recomendadas (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

#### Distribución

Maraviroc se une a las proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente en un 76%) y muestra una afinidad moderada para la albúmina y la alfa-1 glucoproteína ácida. El volumen de distribución de maraviroc es de aproximadamente 194 l.

#### Metabolismo

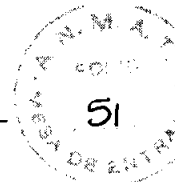
Los estudios en humanos e *in vitro* en los que se utilizaron microsomas de hígado humano y enzimas expresadas demostraron que maraviroc se metaboliza principalmente a través del sistema del citocromo P450 en metabolitos que son básicamente inactivos frente al VIH-1. Los estudios *in vitro* indican que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

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

#### Eliminación

Se realizó un estudio de equilibrio masa/excreción utilizando una dosis única de 300 mg de maraviroc marcado con  $C^{14}$ . Se recuperó aproximadamente el 20% del radiomarcador en la orina y el 76% en las heces, durante un período de 168 horas. Maraviroc fue el principal componente presente en la orina (promedio del 8% de la dosis) y las heces (promedio del 25% de la dosis). El resto se excretó como en forma de metabolitos. Tras la administración intravenosa (30 mg), la vida media de maraviroc fue de 13,2 hs, el 22% de la dosis se excretó intacta en la orina y los valores del clearance renal fueron 44,0 l/h y 10,17 l/h, respectivamente.

  
VERÓNICA SIMUNIC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



**Pacientes pediátricos:** No se ha establecido la farmacocinética de maraviroc en pacientes pediátricos (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

**Pacientes geriátricos:** Se ha realizado un análisis poblacional de los estudios de Fase I/IIa y Fase III (16-65 años de edad) y no se ha observado que la edad tenga efecto alguno (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

**Deterioro de la función renal:** un estudio comparó la farmacocinética de una dosis única de 300 mg de CELSENTRI en sujetos con deterioro renal grave ( $Cl_{cr} < 30$  ml/min, n=6) y en estadio final de enfermedad renal (EFER) con voluntarios sanos (n=6). La media geométrica del  $AUC_{inf}$  (%CV) para CELSENTRI fue la siguiente: voluntarios sanos (función renal normal) 1348,4 ng.h/ml (61%); deterioro renal grave 4367,7 ng.h/ml (52%); EFER (administración después de la diálisis) 2677,4 ng.h/ml (40%); y EFER (administración antes de la diálisis) 2805,5 ng.h/ml (45%). La  $C_{max}$  (%CV) fue 335,6 mg/ml (87%) en voluntarios sanos (función renal normal); 801,2 ng/ml (56%) en deterioro renal grave; 576,7 ng/ml (51%) en EFER (administración después de la diálisis) y 478,5 ng/ml (38%) en EFER (administración antes de la diálisis). La diálisis tuvo un efecto mínimo en la exposición en sujetos con EFER. Las exposiciones observadas en sujetos con deterioro renal grave y EFER estuvieron dentro del rango observado en los estudios de dosis únicas de 300 mg CELSENTRI en voluntarios sanos con la función renal normal. Por tanto, no es necesario ajuste de dosis en pacientes con alteración renal en tratamiento con CELSENTRI sin inhibidores potentes del CYP3A4 (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). Además, el estudio comparó la farmacocinética de dosis múltiples de CELSENTRI en combinación con saquinavir/ritonavir 1000/100 mg BID (un inhibidor potente del CY3A4) durante 7 días en sujetos con deterioro renal leve ( $Cl_{cr} > 50$  y  $\leq 80$  ml/min, n=6) y deterioro renal moderado ( $Cl_{cr} \geq 30$  y  $\leq 50$  ml/min, n=6) con voluntarios sanos (n=6). Se administró 150 mg de CELSENTRI a los sujetos del estudio, a diferentes intervalos de dosis (voluntarios sanos-cada 12 horas; deterioro renal leve-cada 24 horas; deterioro renal moderado cada 48 horas). La concentración media ( $C_{med}$ ) de CELSENTRI durante 24 horas fue 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml y 223,7 ng/ml en sujetos con función renal normal, con deterioro renal leve y con deterioro renal moderado, respectivamente. La  $C_{med}$  de CELSENTRI de 24-48 horas para sujetos con deterioro renal moderado fue baja ( $C_{med}$ : 32,8 ng/ml). Por tanto, los intervalos de dosis de más de 24 horas en sujetos con deterioro de la función renal pueden resultar en una exposición inadecuada a CELSENTRI entre 24-48 horas. Se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal en tratamiento con CELSENTRI y con inhibidores potentes del CYP3A4 (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

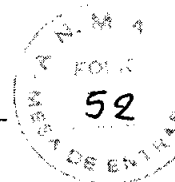
**Deterioro de la función hepática:** Maraviroc se metaboliza y se elimina principalmente por el hígado. Un estudio comparó la farmacocinética de una dosis única de 300 mg de CELSENTRI en pacientes con deterioro leve de la función hepática (Clase A de Child-Pugh, n=8) y deterioro moderado de la función hepática (Clase B de Child-Pugh, n=8) con la de sujetos sanos (n=8). La tasa media geométrica para la  $C_{max}$  y el  $AUC_{final}$  fueron 11% y 25% mayores, respectivamente, en los sujetos con deterioro leve de la función hepática, y 32% y 46% mayores, respectivamente, en los sujetos con deterioro moderado de la función hepática, en comparación con sujetos con función hepática normal. Los efectos del deterioro moderado de la función hepática pueden haber sido subestimados debido a los datos limitados en pacientes con capacidad metabólica disminuida y el mayor clearance renal en estos sujetos. Por lo tanto, los resultados deben interpretarse con cautela. No se ha estudiado la farmacocinética de maraviroc en pacientes con deterioro grave de la función hepática (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**).

**Raza:** No se han observado diferencias relevantes entre sujetos caucásicos, asiáticos y de raza negra. No se ha estudiado la farmacocinética en otras razas.

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

#### **Información de seguridad preclínica**

VERÓNICA SIMUNIC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



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

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que maraviroc tiene el potencial de prolongar el intervalo QTc en dosis supraterapéuticas sin que se produjeran arritmias.

En los estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas se identificó el hígado como principal órgano diana de la toxicidad (aumento de las transaminasas, hiperplasia de los conductos biliares, necrosis).

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

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

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

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

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

#### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado únicamente por un médico calificado para el manejo del tratamiento de la infección por VIH.

Antes de administrar CELSENTRI se debe confirmar, con un método de detección debidamente validado y sensible, y utilizando una muestra de sangre recién extraída, que el VIH-1 detectable es el virus con tropismo CCR5 únicamente (es decir, que no se detecta virus con tropismo CXCR4 o dual/mixto). En los ensayos clínicos de CELSENTRI se utilizó el test Monogram Trofile (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). Actualmente se están evaluando otros tests fenotípicos y genotípicos. No se puede predecir de forma segura el tropismo viral mediante los antecedentes de tratamiento o el análisis de muestras almacenadas.

Hasta el momento no hay datos relativos a la reinstauración del tratamiento con CELSENTRI en pacientes en los que actualmente sólo se detecta VIH-1 con tropismo CCR5, pero que tienen antecedentes de fracaso terapéutico con CELSENTRI (o con otros antagonistas CCR5) infectados con el virus CXCR4 o con tropismo dual/mixto. No hay datos relativos a la sustitución de un medicamento de otra clase de antirretrovirales por CELSENTRI en pacientes con carga viral no detectable. Deben considerarse opciones alternativas de tratamiento.

#### Adultos

La dosis recomendada de CELSENTRI es de 150 mg, 300 mg o 600 mg dos veces al día, dependiendo de las interacciones con la terapia antirretroviral y con otros medicamentos que se administran de forma

VERÓNICA SIMUNIC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

concomitante (ver Tabla 5 en el ítem **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). CELSENTRI puede tomarse con o sin alimentos.

**Pacientes pediátricos**

CELSENTRI no está recomendado para su uso en pacientes pediátricos debido a la ausencia de datos sobre su seguridad, eficacia y farmacocinética en esta población de pacientes (ver **Propiedades Farmacocinéticas**).

**Pacientes geriátricos**

La experiencia en pacientes >65 años de edad es limitada (ver **Propiedades Farmacocinéticas**), por lo tanto, CELSENTRI debe utilizarse con precaución en esta población de pacientes.

**Deterioro de la función renal**

Sólo se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal que están recibiendo tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4, tales como:

- inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir)
- ketoconazol, itraconazol, claritromicina, telitromicina.

CELSENTRI debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro renal grave (CLcr<30ml/min) que estén recibiendo tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4 (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y Propiedades Farmacocinéticas**).

Se debe modificar la dosis y el intervalo de dosis de CELSENTRI en pacientes con deterioro renal (CLcr< 80 ml/min), incluidos los pacientes en estadio final de enfermedad renal (EFER) que requieran diálisis (ver Tabla 1). Estas recomendaciones de dosis se basan en los datos de un estudio en deterioro renal (ver **Propiedades Farmacocinéticas**), así como en los datos de un modelo farmacocinético en sujetos con diferentes grados de deterioro renal.

Tabla 4. Ajustes del intervalo de dosis para pacientes con deterioro renal

Intervalo de dosis de CELSENTRI recomendado	Clearance de creatinina < 80 ml/min
Si se administra sin inhibidores potentes del CYP3A4 o si se coadministra con tipranavir/ritonavir	No se requiere ajuste del intervalo de dosis
Si se coadministra con fosamprenavir/ritonavir	150 mg de CELSENTRI cada 12 horas
Si se coadministra con inhibidores potentes del CYP3A4, p. ej. saquinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, ketoconazol	150 mg de CELSENTRI cada 24 horas

**Deterioro de la función hepática**

Los datos disponibles en pacientes con deterioro de la función hepática son limitados y, por lo tanto, CELSENTRI debe ser utilizado con precaución en esta población (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO y Propiedades Farmacocinéticas**).

**CONTRAINDICACIONES**

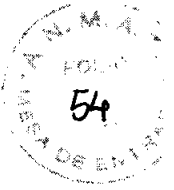
Hipersensibilidad al principio activo, al maní, la soya o a alguno de los excipientes del producto.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

CELSENTRI debe administrarse como parte de un régimen antirretroviral combinado. CELSENTRI debe ser combinado de forma óptima con otros antirretrovirales a los que sea sensible el virus del paciente (ver **Propiedades Farmacodinámicas**).

CELSENTRI sólo debe administrarse si se detecta únicamente VIH-1 con tropismo CCR5 (es decir, cuando no se detecta virus con tropismo CXCR4 ni dual/mixto), determinado por un método de detección debidamente validado y sensible (ver **INDICACIONES, POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y**





**Propiedades Farmacodinámicas).** En los ensayos clínicos de CELSENTRI se utilizó el test Monogram Trofile. Actualmente se están evaluando otros tests fenotípicos y genotípicos. No se puede predecir el tropismo viral mediante los antecedentes de tratamiento ni mediante el análisis de muestras almacenadas.

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

Se ha observado que el patrón de resistencia a otras clases de antirretrovirales es similar en virus con tropismo CXCR4 de poblaciones virales minoritarias inicialmente no detectables, que en virus con tropismo CCR5.

No se recomienda el uso de CELSENTRI en pacientes no tratados previamente, en base a los resultados obtenidos en un ensayo clínico en esta población (ver **Propiedades Farmacodinámicas**).

#### **Ajuste de la dosis**

Los médicos deben asegurarse de realizar un ajuste adecuado de la dosis de CELSENTRI cuando se lo administra concomitantemente con inhibidores y/o inductores del CYP3A4 puesto que las concentraciones de maraviroc y sus efectos terapéuticos pueden verse afectados (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). Por favor, consulte también el prospecto de los otros medicamentos antirretrovirales utilizados en la combinación.

#### **Información para el paciente**

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

#### **Hipotensión postural**

En los ensayos con voluntarios sanos se observaron casos de hipotensión postural sintomática con una mayor frecuencia cuando se administró CELSENTRI en dosis más altas que la dosis recomendada, que con placebo. Sin embargo, cuando se administró CELSENTRI en la dosis recomendada a pacientes infectados por el VIH-1 en los ensayos Fase III se observó que la tasa de hipotensión postural fue similar a la observada con el placebo (aproximadamente el 0,5%). Se debe tener precaución cuando se administra CELSENTRI a pacientes con antecedentes de hipotensión postural o que estén recibiendo de forma concomitante medicación que se sabe que disminuye la presión arterial.

#### **Efecto potencial sobre la inmunidad**

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

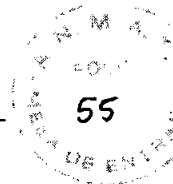
#### **Seguridad cardiovascular**

Existen datos limitados sobre el uso de CELSENTRI en pacientes con enfermedad cardiovascular grave, por lo que se debe tener precaución cuando se administre CELSENTRI a estos pacientes.

#### **Síndrome de reconstitución inmune**

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por el VIH con inmunodeficiencia grave puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o localizadas y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conocido como *Pneumocystis carinii*). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y, de ser necesario, instituir un tratamiento.

VERÓNICA SIMUNIC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.



### **Osteonecrosis**

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

### **Seguridad hepática**

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de CELSENTRI específicamente en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos.

En un ensayo en voluntarios sanos se ha notificado un caso de hepatotoxicidad con características alérgicas posiblemente inducida por CELSENTRI. Asimismo, se ha observado un aumento en las reacciones adversas hepáticas con CELSENTRI en los ensayos en sujetos previamente tratados con infección por el VIH, aunque no se produjo un incremento global de anomalías grados 3/4 en las pruebas de función hepática del ACTG (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida hepatitis activa crónica, pueden experimentar un incremento de las anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser monitoreados de acuerdo con la práctica estándar.

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

Debido a que los datos en pacientes co-infectados con hepatitis B/C son muy limitados, se debe tener especial precaución al tratar a estos pacientes con CELSENTRI. En caso de tratamiento antiviral concomitante para la hepatitis B y/o C, por favor consulte también los prospectos de estos medicamentos. La experiencia en pacientes con función hepática reducida es limitada y, por lo tanto, CELSENTRI debe ser utilizado con precaución en esta población (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y Propiedades Farmacocinéticas**).

### **Deterioro de la función renal**

Los pacientes con insuficiencia renal grave que están en tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) potenciados y con CELSENTRI pueden presentar un mayor riesgo de hipotensión postural. Este riesgo es debido al incremento potencial de las concentraciones máximas plasmáticas de maraviroc cuando se coadministra CELSENTRI con IPs potenciados en estos pacientes. El mayor riesgo de hipotensión postural se produce cuando se coadministra CELSENTRI con los IPs que producen los efectos inhibitorios más potentes sobre el CYP3A4 (saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir). Frecuentemente, los pacientes con la función renal alterada presentan co-morbilidades cardiovasculares, y podrían presentar un riesgo aumentado de eventos adversos cardiovasculares desencadenados por la hipotensión postural. No se han realizado estudios en sujetos con deterioro renal grave en tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4. Los ajustes de dosis se basan en modelos y simulaciones (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades Farmacocinéticas**).

### **Lecitina de soya**

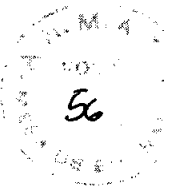
CELSENTRI contiene lecitina de soya. Si un paciente tiene hipersensibilidad al maní o a la soya, no se le debe administrar CELSENTRI.

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Maraviroc es un sustrato del citocromo P450 CYP3A4. La administración concomitante de CELSENTRI con medicamentos inductores del CYP3A4 puede disminuir las concentraciones de maraviroc y reducir sus efectos terapéuticos. La administración conjunta de CELSENTRI con medicamentos inhibidores del CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de maraviroc. Se recomienda realizar un ajuste de la dosis de CELSENTRI cuando se lo administra en forma concomitante con inhibidores y/o inductores del CYP3A4. A continuación se proporciona más información sobre la administración concomitante de medicamentos (ver tabla 5).

VERÓNICA SIMUNIC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.





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

El clearance renal representa aproximadamente el 23% del clearance total de maraviroc, cuando se administra maraviroc sin inhibidores del CYP3A4. Dado que participan procesos pasivos y activos, es posible que se produzca competencia para la eliminación con otros principios activos que se eliminan por vía renal. Sin embargo, la administración concomitante de CELSENTRI con tenofovir (un sustrato de eliminación renal) y cotrimoxazol (contiene trimetoprima, un inhibidor del transporte de cationes a nivel renal) no demostró ningún efecto sobre la farmacocinética de maraviroc. Además, con la administración concomitante de CELSENTRI y lamivudina/zidovudina no se observó ningún efecto de maraviroc sobre la farmacocinética de lamivudina (clearance principalmente renal) o zidovudina (metabolismo no a través del P450 y clearance renal). Resultados de estudios *in vitro* indican que maraviroc puede inhibir la glucoproteína-P en el intestino y por ende, afectar la biodisponibilidad de ciertos fármacos.


Tabla 5. Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis de CELSENTRI) utilizada en el estudio	Efectos sobre los niveles del medicamento Media geométrica (rango), si no se especifica otra cosa	Recomendaciones relativas a la coadministración
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirales</b>		
<b>Análogos nucleosídicos inhibidores de la transcriptasa reversa (INTRs)</b>		
Lamivudina 150 mg dos veces al día (BID) (maraviroc 300 mg BID)	AUC <sub>12</sub> de lamivudina: ↔ 1,13 C <sub>máx</sub> de lamivudina: ↔ 1,16 Concentraciones de maraviroc no determinadas, no es de esperar un efecto.	No se ha observado/no es de esperar una interacción significativa. <b>CELSENTRI 300 mg dos veces al día y los INTRs pueden coadministrarse sin ajuste de la dosis.</b>
Tenofovir 300 mg una vez al día (QD) (maraviroc 300 mg BID)	AUC <sub>12</sub> de maraviroc: ↔ 1,03 C <sub>máx</sub> de maraviroc ↔ 1,03 Concentraciones de tenofovir no determinadas; no es de esperar un efecto.	
Zidovudina 300 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	AUC <sub>12</sub> de zidovudina: ↔ 0,98 C <sub>máx</sub> de zidovudina: ↔ 0,92 Concentraciones de maraviroc no determinadas; no es de esperar un efecto.	

VERÓNICA SIMUNIC  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL  
 PFIZER S.R.L.



<b>Inhibidores de la integrasa</b>		
Raltegravir 400 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	AUC <sub>12</sub> de Maraviroc: ↓ 0.86 C <sub>max</sub> de Maraviroc: ↓ 0.79 AUC <sub>12</sub> de Raltegravir: ↓ 0.63 C <sub>max</sub> de Raltegravir: ↓ 0.67 C <sub>12</sub> de Raltegravir: ↓ 0.72	No se ha observado interacción clínicamente significativa. <b>CELSENTRI 300 mg dos veces al día y raltegravir pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.</b>
<b>Análogos no nucleosídicos inhibidores de la transcriptasa reversa (INNTs)</b>		
Efavirenz 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	AUC <sub>12</sub> de maraviroc: ↓ 0,55 C <sub>máx</sub> de maraviroc: ↓ 0,49 Concentraciones de maraviroc no determinadas; no es de esperar un efecto.	La dosis de CELSENTRI debe aumentarse a 600 mg dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz en <u>ausencia</u> de un inhibidor potente del CYP3A4. Para la combinación con efavirenz + IP, ver las recomendaciones específicas más adelante.
Etravirina 200 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	AUC <sub>12</sub> de Maraviroc: ↓ 0.47 C <sub>max</sub> de Maraviroc: ↓ 0.40  AUC <sub>12</sub> de Etravirina: ↔ 1.06 C <sub>max</sub> de Etravirina: ↔ 1.05 C <sub>12</sub> de Etravirina: ↔ 1.08	Etravirina solo está aprobado para su uso con inhibidores de la proteasa potenciados. Para la combinación con etravirina + IP, ver abajo.
Nevirapina 200 mg BID (maraviroc 300 mg en dosis única)	AUC <sub>12</sub> de maraviroc: ↔ comparado con controles históricos C <sub>máx</sub> de maraviroc: comparado con controles históricos Concentraciones de nevirapina no determinadas; no es de esperar un efecto.	La comparación con el control histórico sugiere que <b>CELSENTRI 300 mg y nevirapina pueden coadministrarse sin ajuste de la dosis.</b>
<b>Inhibidores de la proteasa (IPs)</b>		
Atazanavir 400 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	AUC <sub>12</sub> de maraviroc: ↑ 3,57 C <sub>máx</sub> de maraviroc: ↑ 2,09 Concentraciones de atazanavir no determinadas; no es de esperar un efecto.	La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con un IP; <u>excepto en combinación con tipranavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir, donde la dosis debe ser de 300 mg BID.</u> Maraviroc no afecta significativamente los niveles de los IP.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	AUC <sub>12</sub> de maraviroc: ↑ 4,88 C <sub>máx</sub> de maraviroc: ↑ 2,67 Concentraciones de atazanavir/ritonavir no determinadas; no es de esperar un efecto.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	AUC <sub>12</sub> de maraviroc: ↑ 3,95 C <sub>máx</sub> de maraviroc: ↑ 1,97 Concentraciones de lopinavir/ritonavir no determinadas; no es de esperar un efecto.	

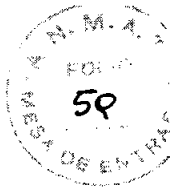
  
 VERÓNICA SIMUNIC  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL  
 PFIZER S.R.L.





Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	AUC <sub>12</sub> de maraviroc: ↑ 9,77 C <sub>máx</sub> de maraviroc: ↑ 4,78 Concentraciones de saquinavir/ritonavir no determinadas; no es de esperar un efecto.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	AUC <sub>12</sub> de maraviroc: ↑ 4,05 C <sub>máx</sub> de maraviroc: ↑ 2,29 Las concentraciones de darunavir y ritonavir fueron consistentes con los datos históricos.	
Nelfinavir	Los datos disponibles sobre la coadministración con nelfinavir son limitados. Nelfinavir es un inhibidor potente del CYP3A4 y es de esperar que aumente las concentraciones de maraviroc.	
Indinavir	Los datos disponibles sobre la coadministración con indinavir son limitados. Indinavir es un inhibidor potente del CYP3A4. El análisis farmacocinético de depoblación en los ensayos fase III sugieren que la reducción de la dosis de maraviroc cuando se administra con indinavir proporciona una exposición adecuada a maraviroc.	
Fosamprenavir/ritonavir	Fosamprenavir se considera un inhibidor moderado del CYP3A4. Los estudios farmacocinéticos poblacionales sugieren que no se requiere ajuste de la dosis de maraviroc.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día y tipranavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir pueden coadministrarse sin ajuste de la dosis.
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	AUC <sub>12</sub> de maraviroc: ↔ 1,02 C <sub>máx</sub> de maraviroc: ↔ 0,86 Las concentraciones de tipranavir/ritonavir fueron consistentes con los datos históricos.	
<b>INNTR+ IP</b>		
Efavirenz 600 mg QD + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	AUC <sub>12</sub> de maraviroc: ↑ 2,53 C <sub>máx</sub> de maraviroc: ↑ 1,25 Concentraciones de efavirenz, lopinavir/ritonavir no determinadas; no se espera efecto.	La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz y un IP (excepto fosamprenavir/ritonavir, donde la dosis debe ser de 300 mg dos veces al día, o tipranavir/ritonavir, donde la dosis debe ser 600 mg dos veces al día)
Efavirenz 600 mg QD + saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	AUC <sub>12</sub> de maraviroc: ↑ 5,00 C <sub>máx</sub> de maraviroc: ↑ 2,26 Concentraciones de efavirenz, saquinavir/ritonavir no determinadas; no se espera efecto.	
Efavirenz y atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir	No estudiado. En base al grado de inhibición de atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir en ausencia de efavirenz, se espera un incremento de la exposición.	

VERÓNICA SIMUNIC  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL  
 PFIZER S.R.L.



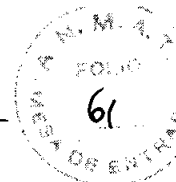
<p>Etravirina y darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg BID)</p>	<p>AUC<sub>12</sub> de Maraviroc: ↑ 3.10                  C<sub>max</sub> de Maraviroc: ↑ 1.77</p> <p>AUC<sub>12</sub> de Etravirina: ↔ 1.00                  C<sub>max</sub> de Etravirina: ↔ 1.08                  C<sub>12</sub> de Etravirina: ↓ 0.81</p> <p>AUC<sub>12</sub> de Darunavir: ↓ 0.86                  C<sub>max</sub> de Darunavir: ↔ 0.96                  C<sub>12</sub> de Darunavir: ↓ 0.77</p> <p>AUC<sub>12</sub> de Ritonavir: ↔ 0.93                  C<sub>max</sub> de Ritonavir: ↔ 1.02                  C<sub>12</sub> de Ritonavir: ↓ 0.74</p>	<p>La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con etravirina y un IP (excepto fosamprenavir/ritonavir, donde la dosis debe ser 300 mg dos veces al día).</p>
<p>Etravirina y lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir</p>	<p>No estudiado. En base al grado de la inhibición por lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir en ausencia de etravirina, se espera un incremento de la exposición.</p>	
<p><b>Antibióticos</b></p>		
<p>Sulfametoxazol/Trimetoprima 800 mg/160 mg BID (maraviroc 300 mg BID)</p>	<p>AUC<sub>12</sub> de maraviroc: ↔ 1,11                  C<sub>máx</sub> de maraviroc: ↔ 1,19                  Concentraciones de sulfametoxazol/trimetoprima no determinadas; no se espera efecto.</p>	<p>CELSENTRI 300 mg dos veces al día y sulfametoxazol/trimetoprima pueden coadministrarse sin ajuste de la dosis.</p>
<p>Rifampicina 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)</p>	<p>AUC<sub>12</sub> de maraviroc: ↓ 0,37                  C<sub>máx</sub> de maraviroc: ↓ 0,34                  Concentraciones de rifampicina no determinadas; no se espera efecto.</p>	<p>La dosis de CELSENTRI debe incrementarse a 600 mg dos veces al día cuando se coadministra con rifampicina <u>en ausencia</u> de un inhibidor potente del CYP3A4. Este ajuste de la dosis no ha sido estudiado en pacientes con VIH. Ver Advertencias y Precauciones especiales de uso.</p>
<p>Rifampicina + efavirenz</p>	<p>La combinación con dos inductores no se ha estudiado. Puede haber riesgo de obtener niveles subóptimos con riesgo de pérdida de respuesta virológica y desarrollo de resistencias.</p>	<p>No se recomienda la coadministración de CELSENTRI con rifampicina+efavirenz.</p>

VERÓNICA SIMUNIC  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL  
 PFIZER S.R.L.



Rifabutina + IP	No estudiado. Rifabutina se considera que es un inductor más débil que rifampicina. Cuando se combina rifabutina con inhibidores de la proteasa que son inhibidores potentes del CYP3A4 se espera un efecto inhibitorio neto sobre maraviroc.	La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con rifabutina y un IP (excepto tipranavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir, donde la dosis debe ser de 300 mg dos veces al día). Ver también Advertencias y Precauciones especiales de uso.
Claritromicina, telitromicina	No estudiado, pero ambos son inhibidores potentes del CYP3A4 y es de esperar que aumenten las concentraciones de maraviroc.	La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con claritromicina y telitromicina.
<b>Antimicóticos</b>		
Ketoconazol 400 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	AUC <sub>tau</sub> de maraviroc: ↑ 5,00 C <sub>máx</sub> de maraviroc: ↑ 3,38 Concentraciones de ketoconazol no determinadas; no se espera efecto.	La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con ketoconazol.
Itraconazol	No estudiado. Itraconazol es un inhibidor potente del CYP3A4 y es de esperar que aumente la exposición de maraviroc.	La dosis de CELSENTRI debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con itraconazol.
Fluconazol	Fluconazol es considerado un inhibidor moderado del CYP3A4. Los estudios farmacocinéticos poblacionales sugieren que no se requiere ajuste de la dosis de maraviroc.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día debe administrarse con precaución cuando se coadministra con fluconazol.
<b>Antivirales</b>		
Agentes contra el VHC	No se han estudiado interferón pegilado y ribavirina; no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día y el interferón pegilado o ribavirina pueden coadministrarse sin ajuste de la dosis.
<b>DROGAS DE ABUSO</b>		
Metadona	No estudiado; no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día y metadona pueden coadministrarse sin ajuste de la dosis.
Buprenorfina	No estudiado, no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día y buprenorfina pueden coadministrarse sin ajuste de la dosis.

VERÓNICA SIMUNIC  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL  
 PFIZER S.R.L.



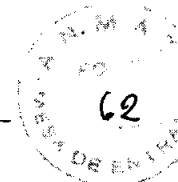
AGENTES HIPOLIPEMIANTES		
Estatinas	No estudiado, no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día puede coadministrarse con estatinas sin ajuste de la dosis.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Etinilestradiol 30 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	AUC <sub>t</sub> de etinilestradiol: ↔ 1,00 C <sub>máx</sub> de etinilestradiol: ↔ 0,99 Concentraciones de maraviroc no determinadas; no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día y etinilestradiol pueden coadministrarse sin ajuste de la dosis.
Levonorgestrel 150 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	AUC <sub>12</sub> de levonorgestrel: ↔ 0,99 C <sub>máx</sub> de levonorgestrel: ↔ 1,01 Concentraciones de maraviroc no determinadas; no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día y levonorgestrel pueden coadministrarse sin ajuste de la dosis.
SEDANTES		
Benzodiazepinas		
Midazolam 7,5 mg, dosis única (maraviroc 300 mg BID)	AUC de midazolam: ↔ 1,18 C <sub>máx</sub> de midazolam: ↔ 1,21 Concentraciones de maraviroc no determinadas, no se espera interacción.	CELSENTRI 300 mg dos veces al día y midazolam pueden coadministrarse sin ajuste de la dosis.
PLANTAS MEDICINALES		
Hierba de San Juan	Es de esperar que la coadministración de maraviroc con la Hierba de San Juan disminuya sustancialmente las concentraciones de maraviroc y pueden obtenerse niveles subóptimos de maraviroc y producir pérdida de la respuesta virológica y posible aparición de resistencia a maraviroc.	No se recomienda el uso concomitante de maraviroc y la hierba de San Juan ( <i>hypericum perforatum</i> ) o de productos que contienen Hierba de San Juan.

**Embarazo y lactancia**

No se dispone de datos clínicos consistentes sobre la exposición durante el embarazo. Los estudios en ratas y conejos demostraron toxicidad reproductiva con la exposición a altas dosis. La actividad farmacológica primaria (afinidad para el receptor CCR5) fue limitada en esas especies (ver Información de seguridad preclínica). CELSENTRI sólo debe utilizarse durante el embarazo si el posible efecto beneficioso justifica el riesgo potencial para el feto.

Los estudios en ratas lactantes indican que maraviroc se excreta extensamente en la leche de las ratas. La actividad farmacológica principal (afinidad para los receptores CCR5) fue limitada en estas especies. Se desconoce si maraviroc se excreta en la leche humana. Debe advertirse a las madres que no deben amamantar a su hijo si están tomando CELSENTRI debido a la posibilidad de transmisión del VIH y para evitar cualquier posible efecto indeseable en los lactantes.

  
 VERÓNICA SIMUNIC  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL  
 PFIZER S.R.L.



**Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas**

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

**REACCIONES ADVERSAS**

El perfil de seguridad de CELSENTRI se basa en los datos obtenidos a partir de 1349 pacientes infectados por el VIH-1 que recibieron al menos una dosis de CELSENTRI durante los estudios clínicos. Esta cifra incluye a 427 pacientes que recibieron la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día y 401 pacientes que recibieron 300 mg una vez al día durante un período de al menos 24 semanas. La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento se basa en los datos combinados de la dosis recomendada en los dos ensayos de Fase III (MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2) en pacientes infectados por el VIH-1 con tropismo CCR5.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos de Fase III con la dosis recomendada, independientemente de la incidencia comparada con el TBO solo (Tratamiento de base optimizado), fueron diarrea, náuseas y cefalea. Estas reacciones adversas fueron frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ). La frecuencia de notificación de estas reacciones adversas, así como la tasa de interrupción del tratamiento debido a alguna reacción adversa fue similar en los pacientes tratados con CELSENTRI 300 mg dos veces al día + TBO y en los pacientes tratados sólo con TBO.

Las reacciones adversas se enumeran en función de su clasificación en órganos y sistemas y la frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La frecuencia se define como muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). Las reacciones adversas y las anomalías en las pruebas de laboratorio que figuran a continuación no están ajustadas en función de la exposición.

A continuación se presenta la tabla de las reacciones adversas que ocurrieron en una proporción numéricamente mayor en los pacientes que recibían tratamiento con CELSENTRI 300 mg dos veces al día + TBO, que en los pacientes tratados sólo con TBO, y con una incidencia  $\geq 1\%$ .

Tabla 6. Reacciones adversas que ocurrieron con una tasa numéricamente mayor entre los pacientes que recibían CELSENTRI 300 mg dos veces al día + TBO que en los pacientes tratados sólo con TBO, con una incidencia  $\geq 1\%$

Clasificación por órgano y sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Investigaciones complementarias	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la gamma glutamiltransferasa, pérdida de peso	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, parestesia, disgeusia, somnolencia	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuente
	Vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia, estreñimiento	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, prurito	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares, dolor de espalda	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Frecuente

VERÓNICA SIMUNIC  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL  
 PFIZER S.R.L.



A continuación se muestran las reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron en menos del 1% de los pacientes adultos tratados con CELSENTRI en los ensayos de fase III.

Tabla 7. Reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron en menos del 1% de los pacientes tratados con CELSENTRI en los estudios de fase III.

Clasificación por órgano y sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos cardíacos	Infarto de miocardio, isquemia miocárdica	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Pancitopenia, neutropenia, linfadenopatía	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Pérdida del conocimiento, epilepsia, epilepsia de pequeño mal, convulsiones, parálisis facial, polineuropatía, arreflexia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dificultad respiratoria, broncoespasmo	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis, hemorragia rectal	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Fallo renal, poliuria	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Miositis	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones	Neumonía	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares	Cirrosis hepática	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Alucinaciones	Poco frecuente

En pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o latentes en el momento de iniciar la terapia antirretroviral combinada (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**).

**Anomalías de Laboratorio**

En la tabla 8 se muestran las anomalías de grado 3-4 con una incidencia  $\geq 1\%$  (Criterio del ACTG) basado en los desvíos máximos en las pruebas de laboratorio con independencia de los valores basales.

Tabla 8: Anomalías de Grado 3-4 (Criterios del ACTG) con incidencia  $\geq 1\%$  en base al cambio máximo de los valores de las pruebas de laboratorio (independientemente de los valores basales) ensayos MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2 (análisis combinado, hasta la semana 48)

Parámetro de laboratorio	Límite	CELSENTRI 300 mg dos veces al día + TBO N=421* (%)	TBO solo N=207* (%)
Aspartato aminotransferasa	$>5,0 \times \text{LSN}$	4,5	2,9
Alanina aminotransferasa	$>5,0 \times \text{LSN}$	2,4	3,4
Bilirrubina total	$>5,0 \times \text{LSN}$	5,7	5,3
Amilasa	$>2,0 \times \text{LSN}$	5,5	5,8
Lipasa	$>2,0 \times \text{LSN}$	4,9	6,3
Recuento absoluto de neutrófilos	$<750/\text{mm}^3$	3,8	1,9

LSN = Límite superior del intervalo normal

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

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**).

VERÓNICA SIMUNIC  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL  
 PFIZER S.R.L.





### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

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

No existe un antídoto específico para la sobredosis con CELSENTRI. El tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas generales de soporte que incluyan colocar al paciente en posición supina y realizar una evaluación minuciosa de las constantes vitales, la presión arterial y ECG.

En caso de que estuviera indicada la eliminación de maraviroc activo no absorbido, ésta debe hacerse mediante emesis o lavado gástrico. La administración de carbón activado también puede ayudar a eliminar el principio activo no absorbido. Como maraviroc se une moderadamente a las proteínas, la diálisis puede ser beneficiosa para eliminar este medicamento.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

### **CONSERVACIÓN**

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

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta.**

### **PRESENTACIONES**

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

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

Elaborado por Goedecke GmbH. Mooswaldallee 1, 79090, Freiburg, Alemania.  
Importado por Pfizer S.R.L., Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina  
Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 19/Mayo/2010

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

VERÓNICA SIMUNIC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.