
Celsentri

Versión PDSv18/IPIv06

Celsentri

Maraviroc

Composición Cualitativa y Cuantitativa

Cada tableta contiene ya sea 150 mg o 300 mg de Maraviroc.

Forma Farmacéutica

Tabletas recubiertas.

- Tabletas recubiertas, ovaladas, biconvexas, de color azul, de 150 mg, grabadas con "MVC 150" en una cara.
- Tabletas recubiertas, ovaladas, biconvexas, de color azul, de 300 mg, grabadas con "MVC 300" en una cara.

Información Clínica

Indicaciones

CELSENTRI, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para pacientes adultos infectados solo con VIH-1 con tropismo CCR5 (referirse a Dosis y Administración y a Estudios Clínicos).

Dosis y Administración

La terapia debe ser iniciada por un médico con experiencia en el manejo de infección por VIH.

Al iniciar la terapia con **CELSENTRI** deberán considerarse los siguientes puntos:

- Para el uso apropiado de **CELSENTRI** se requiere de una prueba de tropismo, utilizando un ensayo con validación y sensibilidad apropiadas (referirse a Advertencias y Precauciones).
- No se recomienda el uso de **CELSENTRI** en pacientes con VIH-1 con tropismo CXCR4 o dual/mixto, dado que no se demostró su eficacia en un estudio fase 2 en este grupo de pacientes-

CELSENTRI puede tomarse con o sin alimentos.

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 concomitante antirretroviral y con otros medicamentos (referirse a la *Tabla 1 e Interacciones*).

Tabla 1 Régimen de Dosificación Recomendado en Adultos

Medicamentos concomitantes	Dosis de CELSENTRI recomendada
Inhibidores potentes del CYP3A (con o sin un inductor del CYP3A) incluyendo, pero no limitándose a: <ul style="list-style-type: none">Delavirdina, reforzado con elvitegravirketoconazol, itraconazol, claritromicinaotros inhibidores potentes del CYP3A (e.g., nefazodona, telitromicina)inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir)boceprevir, telaprevir	150 mg dos veces al día
Inductores potentes del CYP3A (sin un inhibidor potente del CYP3A) incluyendo, pero no limitándose a: <ul style="list-style-type: none">carbamazepina, fenobarbital, y fenitoína	600 mg dos veces al día
Otros medicamentos concomitantes que no sean inhibidores potentes del CYP3A o inductores potentes del CYP3A, incluyendo: <ul style="list-style-type: none">todos los NRTIsenuvirtidanevirapinaraltegravirtipranavir/ritonavir	300 mg dos veces al día

Niños y Adolescentes

La seguridad y eficacia del uso de maraviroc en niños menores de 18 años de edad no ha sido establecida. Por lo tanto, no se recomienda su uso en niños (ver Farmacocinética).

Pacientes de Edad Avanzada

La experiencia en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada; por lo tanto, deberá ejercerse precaución cuando se administre **CELSENTRI** a pacientes de edad avanzada (ver Farmacocinética).

Insuficiencia Renal

Se recomienda la dosificación una vez al día en pacientes adultos con insuficiencia renal que estén recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A4 como:

- Inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir) (ver *Tabla 2*)
- Boceprevir, telaprevir
- Delavirdina, reforzado con elvitegravir
- ketoconazol, itraconazol, claritromicina, nefazodona, telitromicina.

CELSENTRI deberá usarse con precaución en pacientes adultos con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) que estén recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A (referirse a la *Advertencias y Precauciones y Farmacocinética*).

CELSENTRI debe dosificarse cada 24 horas en pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina <80 mL/min), incluyendo pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) que requieran diálisis, que estén recibiendo **CELSENTRI** en combinación con inhibidores potentes de la CYP3A (referirse a Advertencias y Precauciones, Interacciones y Farmacocinética). Estas recomendaciones de dosificación se basan en información de un estudio de

insuficiencia renal (referirse a la Farmacocinética) además de en el modelado de información farmacocinética en sujetos con varios grados de insuficiencia renal.

No se requiere de un ajuste de dosis para los pacientes adultos con insuficiencia renal, incluyendo pacientes con ESRD, que requieran de diálisis y no estén recibiendo un inhibidor potente de la CYP3A en combinación con **CELSENTRI**. La *Tabla 2* a continuación proporciona normas para el ajuste del intervalo de dosificación.

Tabla 2 Ajustes de la dosis y del intervalo para pacientes adultos con insuficiencia renal

Intervalo de dosificación de maraviroc recomendado	Depuración de creatinina <80 mL/min*
Si se administra sin inhibidores potentes de la CYP3A o si se coadministra con tipranavir/ritonavir	No se requiere de un ajuste del intervalo (300 mg de maraviroc cada 12 horas)
Si se coadministra con fosamprenavir/ritonavir	150 mg de maraviroc cada 12 horas
Si se coadministra con inhibidores potentes de la CYP3A, ej. saquinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, ketoconazol, boceprevir, telaprevir	150 mg de maraviroc cada 24 horas

*Incluyendo sujetos con ESRD que requieran diálisis

Insuficiencia hepática

La información limitada en pacientes adultos con insuficiencia hepática leve a moderada demostró un pequeño incremento en la C_{max} de **CELSENTRI**, sugiriendo que no se requiere de un ajuste de la dosis. Sin embargo, maraviroc debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (referirse a *Advertencias y Precauciones y Farmacocinética*).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ingrediente activo o cualquiera de los excipientes (ver Excipientes).

Advertencias y Precauciones

Seguridad Hepática

Se ha observado un incremento en las reacciones adversas hepáticas con **CELSENTRI** durante los estudios con sujetos adultos con infección por VIH que ya habían recibido tratamiento, a pesar de que no existió un incremento global en el Grado 3/4 de ACTG de las anomalías en las pruebas de función hepática (referirse a Reacciones Adversas). Existieron menos casos de trastornos hepatobiliares reportados en pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que se encontraban en tratamiento con **CELSENTRI** que en pacientes que se encontraban bajo efavirenz pero la incidencia global de eventos adversos hepáticos y el Grado 3/4 para anomalías en las pruebas de función hepática en pacientes que no habían recibido tratamiento previo fue similar entre **CELSENTRI** y efavirenz.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas en asociación con **CELSENTRI**. Deberá considerarse poderosamente la discontinuación de **CELSENTRI** en cualquier paciente con signos o síntomas de hepatitis aguda, en particular si se sospecha de hipersensibilidad relacionada con el fármaco o en pacientes con incremento en las transaminasas hepáticas combinado con rash u otros síntomas sistémicos de una potencial hipersensibilidad (ej. rash prurítico, eosinofilia o IgE elevada).

Existe información limitada en pacientes con co- infección de virus hepatitis B y/o C (véase Estudios Clínicos). deberá ejercerse precaución al tratar estos pacientes. En caso de terapia antiviral concomitante para la hepatitis B y/o C, favor de referirse a la información del producto pertinente para estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática pre- existente, incluyendo hepatitis crónica activa, pueden tener una mayor frecuencia de anomalías en la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deberán ser monitoreados conforme a la práctica estándar.

La seguridad y eficacia de **CELSENTRI** no ha sido estudiada específicamente en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Dado que existe una experiencia limitada en pacientes con una función hepática reducida, **CELSENTRI** deberá usarse con precaución en esta población (referirse a Dosis y Administración y Farmacocinética).

Reacciones Cutáneas y de Hipersensibilidad Graves

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo eventos graves y potencialmente riesgosos para la vida en pacientes tomando **CELSENTRI**, en la mayoría de los casos en forma concomitante con otros fármacos asociados con estas reacciones. Estas reacciones estuvieron caracterizadas por aspectos que incluyeron rash, hallazgos constitucionales, y algunas veces disfunción orgánica e insuficiencia hepática. Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (referirse a Reacciones Adversas). Descontinúe el **CELSENTRI** y otros agentes sospechosos inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves. El retardo en el paro del tratamiento con **CELSENTRI** o con otros fármacos sospechosos después del establecimiento del rash puede tener como resultado una reacción que ponga en riesgo la vida. Deberá monitorearse el estado clínico incluyendo a las aminotransferasas hepáticas y la terapia apropiada iniciada.

Seguridad Cardiovascular

Utilícese con precaución en pacientes con un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares.

Durante los estudios Fase 3 en pacientes adultos que habían recibido tratamiento previamente, con virus con tropismo CCR5, diez sujetos (1.2%) que recibieron **CELSENTRI** (en comparación con uno bajo placebo) presentaron eventos de cardiopatías isquémicas [seis pacientes (1.4%) en el grupo de **CELSENTRI** una vez al día y cuatro pacientes (0.9%) en el grupo de dos veces al día]. Estos sujetos generalmente tenían cardiopatías o factores de riesgo cardíacos antes del uso de **CELSENTRI**, y la contribución relativa de **CELSENTRI** a estos eventos se desconoce.

En el estudio Fase 2b/3 en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente, tres sujetos (0.8%) que recibieron **CELSENTRI** presentaron eventos relacionados con cardiopatías isquémicas y cinco sujetos (1.4%) que recibieron efavirenz presentaron dichos efectos (exposición total 506 y 508 pacientes-año para **CELSENTRI** y efavirenz, respectivamente).

Hipotensión Postural

Cuando se administró **CELSENTRI** en estudios con voluntarios sanos a dosis más elevadas que la dosis recomendada, se observaron casos de hipotensión postural sintomática con mayor frecuencia que con el placebo. Deberá tenerse precaución cuando se administre **CELSENTRI** a pacientes con insuficiencia renal grave, tienen un historial de, o factores de riesgo para, hipotensión postural o que estén recibiendo medicamentos concomitantes que se sepa disminuyan la presión sanguínea.

Pacientes con insuficiencia renal grave tratados con inhibidores potentes de la CYP3A o reforzados con inhibidores de la proteasa (PIs) tienen un mayor riesgo de presentar hipotensión postural debido al aumento en las concentraciones de Maraviroc (véase Dosis y Administración, Interacciones y Farmacocinética).

Pacientes con padecimientos cardiovasculares concomitantes pueden estar en un riesgo mayor de presentar eventos adversos cardiovasculares disparados por la hipotensión postural.

Insuficiencia Renal

Un estudio evaluó la farmacocinética y seguridad de **CELSENTRI** en sujetos adultos con distintos grados de insuficiencia renal en comparación con voluntarios sanos. En este estudio se observaron disminuciones transitorias

en la media de la depuración de creatinina en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada así como en los voluntarios sanos que recibieron 150 mg de **CELESENTRI** (Frecuencia de dosificación: voluntarios sanos - una vez cada 12 horas; insuficiencia leve - una vez cada 24 horas; insuficiencia moderada - una vez cada 48 horas) y saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día la cual se resolvió con la continuando la dosificación. No existió una relación entre la disminución en la media de la depuración de creatinina, y la creatinina sérica basal media. En general, **CELESENTRI** fue bien tolerado en este estudio reportándose más eventos adversos (la mayoría leves) en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada recibiendo **CELESENTRI** y saquinavir/ritonavir.

La Tabla 2 proporciona normas para el ajuste de la dosis y/o del intervalo para pacientes adultos con insuficiencia renal con y sin inhibidores potentes de la CYP3A co-administrados (referirse a Dosis y Administración, Interacciones y Farmacocinética).

Síndrome de Reconstitución Inmune

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave al momento del inicio de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), pueden surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y causar condiciones clínicas graves, o deterioro de los síntomas. Normalmente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses de inicio de la HAART. Ejemplo relevante son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (conocido anteriormente como *Pneumocystis carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio deberá ser evaluado y se deberá iniciar tratamiento cuando sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) ocurriendo en el síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de presentación es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede ser de presentación atípica.

Tropismo

CELESENTRI sólo deberá utilizarse si solo es detectable el VIH-1 con tropismo CCR5 (es decir que no se detecten virus con tropismo CXCR4 o dual/mixto) determinado por un método de detección adecuadamente validado y sensible (referirse a Indicaciones, Dosis y Administración y Farmacodinamia). El tropismo viral no puede predecirse a partir del historial de tratamiento o determinarse a partir de muestras almacenadas; sólo puede usarse una muestra fresca del paciente para determinar el tropismo viral.

En pacientes infectados con VIH-1 pueden ocurrir cambios en el tropismo viral a través del tiempo. Por lo tanto, es necesario iniciar la terapia poco después de la prueba de tropismo.

Ajuste de la Dosis

Los médicos deben asegurarse de que se haga un ajuste adecuado de la dosis de **CELESENTRI** cuando **CELESENTRI** se co-administre con potentes inhibidores y/o inductores de la CYP3A dado que pueden afectarse las concentraciones y/o los efectos terapéuticos de **CELESENTRI** (referirse a Dosis y Administración e Interacciones). Referirse a la información de producto respectiva de los demás medicamentos usados en combinación con **CELESENTRI**.

Información para Pacientes

Debe advertirse a los pacientes que las terapias antirretrovirales incluyendo a **CELESENTRI** no han mostrado evitar el riesgo de transmisión de VIH a los demás mediante contacto sexual o contaminación con sangre. Ellos deben continuar usando las precauciones apropiadas. También deberá informarse a los pacientes que **CELESENTRI** no es una cura para la infección por VIH-1.

Interacciones

El maraviroc se metaboliza mediante el CYP3A del citocromo P450. Maraviroc también es un sustrato para la glicoproteína-P, OATP1B1, y MRP2 in vitro. La co-administración de **CELESENTRI** con medicamentos que induzcan a aquellas enzimas y transportadores puede disminuir las concentraciones de maraviroc y reducir sus efectos terapéuticos. La co-administración de **CELESENTRI** con medicamentos que inhiban a aquellas enzimas y transportadores puede incrementar las concentraciones plasmáticas de maraviroc. Se recomienda un ajuste de la dosis de **CELESENTRI** cuando maraviroc se co-administre con potentes inhibidores y/o inductores de la CYP3A. A continuación, se proporcionan mayores detalles de medicamentos administrados en forma concomitante (ver Tabla 3, Advertencias y Precauciones y Tabla 1).

Los estudios in vitro han demostrado que el maraviroc no inhibe a OATP1B1, MRP2, o a las enzimas P450 principales a concentraciones clínicamente relevantes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4). Maraviroc no tiene un efecto clínico relevante sobre la farmacocinética del midazolam, los anticonceptivos orales etinilestradiol y levonorgestrel, o la proporción urinaria 6 β -hidroxicortisol/cortisol, sugiriendo que no hay inhibición o inducción de la CYP3A4 in vivo. A pesar de la ausencia de inhibición de la CYP2D6 in vitro, el maraviroc causó incremento en la proporción metabólica de debrisoquina a 600 mg una vez al día a pesar de que no ocurrió a 300 mg dos veces al día. Por lo tanto, no puede excluirse una inhibición potencial de la CYP2D6 a una mayor exposición a maraviroc. Con base en la información in vitro y clínica, el potencial de **CELESENTRI** de afectar la farmacocinética de los medicamentos co-administrados es baja.

La depuración renal es responsable de aproximadamente 23% de la eliminación total de maraviroc cuando el **CELESENTRI** se administra sin inhibidores de la CYP3A. Dado que se involucran procesos tanto activos como pasivos, existe el potencial de una competencia por la eliminación con otros principios activos eliminados por vía renal. Sin embargo, los estudios in vitro han demostrado que el maraviroc no es un sustrato para y no inhibe ninguno de los inhibidores principales de la absorción renal (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 y OCTN2) a concentraciones clínicamente relevantes. Además, la co-administración de maraviroc con tenofovir (sustrato para eliminación renal) y con Cotrimoxazol (contiene trimetoprim, un inhibidor del transporte catiónico renal), no mostró efecto sobre la farmacocinética del maraviroc. Además, la co-administración de maraviroc con lamivudina/zidovudina no mostró efectos del maraviroc sobre la farmacocinética de la lamivudina (eliminada principalmente por vía renal) o de la zidovudina (metabolismo no-P450 y eliminación renal).

El maraviroc inhibe a la glicoproteína P in vitro (el IC₅₀ es 183 μ M). Sin embargo, el Maraviroc no afecta significativamente la farmacocinética de la digoxina in vivo, sugiriendo que **CELESENTRI** no inhibe ni induce la actividad de la glicoproteína-P.

Tabla 3 Interacciones y recomendaciones de dosificación en adultos con otros medicamentos

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Anti-infecciosos		
Antirretrovirales		
Inhibidores de la Transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos/nucleósidos (NRTIs)		
Lamivudina 150 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ de la lamivudina: \leftrightarrow 1.13 (0.98, 1.32) C _{max} de la lamivudina: \leftrightarrow 1.16 (0.88, 1.54) Las concentraciones de maraviroc no se determinaron, no se espera efecto.	CELESENTRI 300 mg dos veces al día ¹ No se observó ni se esperó interacción clínicamente significativa con los NRTIs.

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Tenofovir 300 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: \leftrightarrow 1.03 (0.98, 1.09) C _{max} del maraviroc: \leftrightarrow 1.03 (0.90, 1.19) Las concentraciones de Tenofovir no se determinaron, no se espera efecto.	
Zidovudina 300 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ de la zidovudina: \leftrightarrow 0.98 (0.79, 1.22) C _{max} de la zidovudina: \leftrightarrow 0.92 (0.68, 1.24) Las concentraciones de maraviroc no se determinaron, no se espera efecto.	
Inhibidores de la integrasa		
Elvitegravir/ritonavir 150/100mg QD (Maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC12: \uparrow 2.86 (2.33-3.51) Maraviroc C _{max} : \uparrow 2.15 (1.71-2.69) Maraviroc C12: \uparrow 4.23 (3.47-5.16) Elvitegravir AUC24: \leftrightarrow 1.07 (0.96-1.18) Elvitegravir C _{max} : \leftrightarrow 1.01 (0.89-1.15) Elvitegravir C24: \leftrightarrow 1.09 (0.95-1.26)	CELESENTRI 150 mg dos veces al día cuando se co-administre reforzado con elvitegravir
Raltegravir 400 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: \downarrow 0.86 (0.80, 0.92) C _{max} del maraviroc: \downarrow 0.79 (0.67, 0.94) ABC ₁₂ del raltegravir: \downarrow 0.63 (0.44, 0.90) C _{max} del raltegravir: \leftrightarrow 0.67 (0.41, 1.08) C ₁₂ del raltegravir: \downarrow 0.72 (0.58, 0.90)	CELESENTRI 300 mg dos veces al día ¹ No se observó interacción clínicamente significativa.
Inhibidores de la Transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: \downarrow 0.55 (0.49, 0.62) C _{max} del maraviroc: \downarrow 0.49 (0.38, 0.63) Las concentraciones de efavirenz no se determinaron, no se espera efecto.	CELESENTRI 600 mg dos veces al día cuando se co-administre con efavirenz en ausencia de un inhibidor potente de la CYP3A. Para combinación de efavirenz y un PI, ver a continuación.
Etravirina 200 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: \downarrow 0.47 (0.38, 0.58) C _{max} del maraviroc: \downarrow 0.40 (0.28, 0.57) ABC ₁₂ de la etravirina: \leftrightarrow 1.06 (0.99, 1.14) C _{max} de la etravirina: \leftrightarrow 1.05 (0.95, 1.17) C ₁₂ de la etravirina: \leftrightarrow 1.08 (0.98, 1.19)	CELESENTRI 600 mg dos veces al día cuando se co-administra con etravirina en ausencia de un inhibidor potente de la CYP3A. Para combinación de etravirina y un PI, ver a continuación.
Nevirapina 200 mg BID (maraviroc 300 mg dosis única)	ABC ₁₂ del maraviroc: \leftrightarrow comparado contra los controles históricos C _{max} del maraviroc: \uparrow en comparación contra los controles históricos Las concentraciones de Nevirapina no se determinaron, no se espera efecto.	CELESENTRI 300 mg dos veces al día ¹
Delavirdina	Se cuenta con información limitada de la co-administración con delavirdina. La delavirdina es un inhibidor potente de la CYP3A. El análisis de la PK poblacional en estudios fase 3 sugiere que una reducción de la dosis de maraviroc cuando se co-administre con delavirdina proporciona una exposición adecuada al maraviroc	CELESENTRI 150 mg dos veces al día
Inhibidores de la proteasa (PIs)		
Atazanavir 400 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: \uparrow 3.57 (3.30, 3.87) C _{max} del maraviroc: \uparrow 2.09 (1.31, 4.19) Las concentraciones de atazanavir no se determinaron, no se espera efecto.	CELESENTRI 150 mg dos veces al día cuando se co-administre con un inhibidor de la proteasa potencializado o no potencializado, excepto para tipranavir/ritonavir (ver a continuación para una recomendación por separado para Tipranavir/ritonavir).
Nelfinavir	Se cuenta con información limitada disponible para la co-administración con nelfinavir. El nelfinavir es un inhibidor potente de la CYP3A y se esperaría que incremente las concentraciones de maraviroc.	CELESENTRI 150 mg de dos veces al día no han demostrado tener un efecto clínicamente significativo sobre los niveles de exposición al PI.
Indinavir	Se cuenta con información limitada disponible para la co-administración con indinavir. El indinavir es un inhibidor potente de la CYP3A. El análisis de la PK poblacional en estudios fase 3 sugiere que una reducción de la dosis de maraviroc cuando se co-administre con indinavir proporciona una exposición adecuada al maraviroc.	
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: \uparrow 4.88 (3.28, 6.49) C _{max} del maraviroc: \uparrow 2.67 (1.72, 2.55) Las concentraciones de Atazanavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: \uparrow 3.95 (3.43, 4.56) C _{max} del maraviroc: \uparrow 1.97 (1.66, 2.34) Las concentraciones de lopinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↑ 9.77 (7.87, 12.1) C _{max} del maraviroc: ↑ 4.78 (3.41, 6.71) Las concentraciones de saquinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	AUC ₁₂ del maraviroc: ↑ 4.05 (2.94, 5.59) C _{max} del maraviroc: ↑ 2.29 (1.46, 3.59) Las concentraciones de darunavir/ritonavir fueron consistentes con la información histórica.	
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↑ 2.49 (2.19-2.82) C _{max} del maraviroc: ↑ 1.52 (1.27-1.82) C ₁₂ del maraviroc: ↑ 4.74 (4.03-5.57) ABC ₁₂ del amprenavir: ↓ 0.65 (0.59-0.71) C _{max} del amprenavir: ↓ 0.66 (0.59-0.75) C ₁₂ del amprenavir: ↓ 0.64 (0.57-0.73) ABC ₁₂ del ritonavir: ↓ 0.66 (0.58-0.76) C _{max} del ritonavir: ↓ 0.61 (0.50-0.73) C ₁₂ del ritonavir: ↔ 0.86 (0.14-5.28)	
Fosamprenavir/ritonavir 1400 mg/100 mg QD (maraviroc 300 mg QD)	ABC ₂₄ del maraviroc: ↑ 2.26 (1.99-2.58) C _{max} del maraviroc: ↑ 1.45 (1.20-1.74) C ₂₄ del maraviroc: ↑ 1.80 (1.53-2.13) ABC ₂₄ del amprenavir: ↓ 0.70 (0.64-0.77) C _{max} del amprenavir: ↓ 0.71 (0.62-0.80) C ₂₄ del amprenavir: ↓ 0.85 (0.75-0.97) ABC ₂₄ del ritonavir: ↓ 0.70 (0.61-0.80) C _{max} del ritonavir: ↓ 0.69 (0.57-0.84) C ₂₄ del ritonavir: ↔ 2.66 (0.41-17.23)	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc ↔ 1.02 (0.85, 1.23) C _{max} del maraviroc: ↔ 0.86 (0.61, 1.21) Las concentraciones de tipranavir/ritonavir son consistentes con la información histórica.	CELESTRI 300 mg dos veces al día ¹
NNRTI + PI		
Efavirenz 600 mg QD + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↑ 2.53 (2.24, 2.87) C _{max} del maraviroc: ↑ 1.25 (1.01, 1.55) Las concentraciones de efavirenz, lopinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	CELESTRI 150 mg dos veces al día cuando se co-administre con efavirenz o con etravirina y un inhibidor de la Proteasa (excepto fosamprenavir/ritonavir donde la dosis deberá ser 300 mg dos veces al día o tipranavir/ritonavir donde la dosis deberá ser 600 mg dos veces al día).
Efavirenz 600 mg QD + saquinavir/ritonavir 1000mg/100mg BID (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↑ 5.00 (4.26, 5.87) C _{max} del maraviroc: ↑ 2.26 (1.64, 3.11) Las concentraciones de efavirenz, saquinavir/ritonavir no se determinaron, no se espera efecto.	
Efavirenz y atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir	No estudiado. Con base en el grado de inhibición del atazanavir/ritonavir o del darunavir/ritonavir en ausencia de efavirenz, se espera un incremento en la exposición.	
Etravirina y darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↑ 3.10 (2.57, 3.74) C _{max} del maraviroc: ↑ 1.77 (1.20, 2.60) ABC ₁₂ del etravirina: ↔ 1.00 (0.86, 1.15) C _{max} del etravirina: ↔ 1.08 (0.98, 1.20) C ₁₂ del etravirina: ↓ 0.81 (0.65, 1.01) ABC ₁₂ del darunavir: ↓ 0.86 (0.76, 0.96) C _{max} del darunavir: ↔ 0.96 (0.84, 1.10) C ₁₂ del darunavir: ↓ 0.77 (0.69, 0.85) ABC ₁₂ del ritonavir: ↔ 0.93 (0.75, 1.16) C _{max} del ritonavir: ↔ 1.02 (0.80, 1.30) C ₁₂ del ritonavir: ↓ 0.74 (0.63, 0.86)	
Etravirina y lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir	No estudiado. Con base en el grado de inhibición del lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir en ausencia de etravirina, se espera un incremento en la exposición.	
Antibióticos		
Sulfametoxazol/Trimetoprim 800 mg/160 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↔ 1.11 (1.01, 1.21) C _{max} del maraviroc: ↔ 1.19 (1.04, 1.37)	CELESTRI 300 mg dos veces al día ¹

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
	Las concentraciones de sulfametoxazol/trimetoprim no se determinaron, no se espera efecto.	
Rifampicina 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↓ 0.37 (0.33, 0.41) C _{max} del maraviroc: ↓ 0.34 (0.26, 0.43) Las concentraciones de rifampicina no se determinaron, no se espera efecto.	CELESTRI 600 mg dos veces al día cuando se co-administre con rifampicina en ausencia de un inhibidor potente de la CYP3A. Este ajuste de dosis no ha sido estudiado en pacientes con VIH.
Rifabutina + PI	No estudiado. Se considera que la rifabutina es un inductor más débil que la rifampicina. Al combinar la rifabutina con inhibidores de la proteasa que sean inhibidores potentes de la CYP3A se espera un efecto inhibitorio neto sobre el maraviroc.	CELESTRI 150 mg dos veces al día cuando se co-administre con rifabutina y un PI (excepto tipranavir/ritonavir donde la dosis deberá ser de 300 mg dos veces al día).
Claritromicina, Telitromicina	No estudiado, pero ambos son inhibidores potentes de la CYP3A y se esperaría que incrementen las concentraciones de maraviroc.	CELESTRI 150 mg dos veces al día
Antimicrobianos		
Ketoconazol 400 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del maraviroc: ↑ 5.00 (3.98, 6.29) C _{max} del maraviroc: ↑ 3.38 (2.38, 4.78) Las concentraciones de ketoconazol no se determinaron, no se espera efecto.	CELESTRI 150 mg dos veces al día
Itraconazol	No estudiado. El itraconazol, es un inhibidor potente de la CYP3A y se esperaría que incremente la exposición al maraviroc.	CELESTRI 150 mg dos veces al día
Fluconazol	Se considera que el fluconazol es un inhibidor moderado de la CYP3A. Los estudios de PK poblacional sugieren que no se requiere de un ajuste de la dosis de maraviroc.	CELESTRI 300 mg dos veces al día ¹ No se esperan interacción clínicamente significativa con el fluconazol
Antivirales Agentes HCV		
Boceprevir 800 mg TID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 3.02 (2.53, 3.59) Maraviroc C _{max} : ↑ 3.33 (2.54, 4.36) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 2.78 (2.40-3.23) Las concentraciones de Boceprevir fueron consistentes con los datos históricos.	CELESTRI 150 mg dos veces al día cuando se co-administra con boceprevir
Interferón pegilado y ribavirina	El interferón pegilado y la ribavirina no han sido estudiados, no se espera interacción	CELESTRI 300 mg dos veces al día ¹
Telaprevir 750 mg TID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 9.49 (7.94, 11.34) Maraviroc C _{max} : ↑ 7.81 (5.92, 10.32) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 10.17 (8.73-11.85) Las concentraciones de Telaprevir fueron consistentes con los datos históricos.	CELESTRI 150 mg dos veces al día cuando se co-administra con telaprevir
Anticonvulsivos		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	No estudiado, pero estos son potentes inductores de CYP3A y se esperaría que disminuyan las concentraciones de maraviroc.	CELESTRI 600 mg dos veces al día cuando se co-administra con carbamazepina, fenobarbital, fenitoína en ausencia de un potente inhibidor de CYP3A
Fármacos para tratar adicciones		
Metadona	No estudiada, no se espera interacción.	CELESTRI 300 mg dos veces al día ¹
Buprenorfina	No estudiada, no se espera interacción.	CELESTRI 300 mg dos veces al día ¹
Medicamentos hipolipemiantes		
Estatinas	No estudiado, no se espera interacción.	CELESTRI 300 mg dos veces al día ¹
Antiarrítmicos		
Digoxina 0.25 mg una dosis (Maraviroc 300 mg BID)	Digoxina. AUC _t : ↔ 1.00 Digoxina. C _{max} : ↔ 1.04 Concentraciones de Maraviroc no medidas, no se esperaba interacción.	Maraviroc 300 mg dos veces al día ¹
Anticonceptivos orales		
Etinilestradiol 30 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del etinilestradiol.: ↔ 1.00 (0.95, 1.05) C _{max} del etinilestradiol.: ↔ 0.99 (0.91, 1.06) Las concentraciones de maraviroc no se determinaron, no se espera interacción.	CELESTRI 300 mg dos veces al día ¹
Levonorgestrel 150 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	ABC ₁₂ del levonorgestrel: ↔ 0.98 (0.92, 1.04) C _{max} del levonorgestrel: ↔ 1.01 (0.93, 1.08) Las concentraciones de maraviroc no se determinaron, no se espera interacción.	CELESTRI 300 mg dos veces al día ¹
Benzodiazepinas		
Midazolam 7.5 mg dosis única	Midazolam. ABC: ↔ 1.18 (1.04, 1.34) Midazolam. C _{max} : ↔ 1.21 (0.92, 1.60)	CELESTRI 300 mg dos veces al día ¹

Medicamento por área terapéutica (dosis de maraviroc usada en el estudio)	Efectos sobre los niveles del fármaco Cociente de la media geométrica [Intervalo de confianza (CI) del 90%]] si no se indica lo contrario	Recomendaciones relativas a la co-administración en adultos
(maraviroc 300 mg BID)	Las concentraciones de maraviroc no se determinaron, no se espera interacción.	
Productos herbolarios		
Hierba de San Juan	Se espera que la co-administración de maraviroc con hierba de San Juan disminuya sustancialmente Las concentraciones de maraviroc y pueda resultar en niveles subóptimos de maraviroc y llevar a una pérdida de la respuesta virológica y una posible resistencia al maraviroc.	No se recomienda el uso concomitante de maraviroc y Hierba de San Juan (Hypericum Perforatum) o de productos que contengan Hierba de San Juan.
QD = una vez al día BID = dos veces al día ¹ Si se co-administra con un inhibidor y/o inductor potente de la CYP3A, dosificar maraviroc conforme a la Tabla 1.	TID = tres veces al día ABC = área bajo la curva	C = concentración

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No existe información sobre los efectos del maraviroc sobre la fertilidad humana. En ratas, no existieron efectos adversos sobre la fertilidad de machos o hembras (referirse a la Información Preclínica).

Embarazo

No se cuenta con información clínica significativa sobre la exposición durante el embarazo. Los estudios con animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (referirse a Información Preclínica). Solo deberá usarse maraviroc durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Para evitar la transmisión del VIH, expertos en salud recomiendan que cuando sea posible las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus lactantes. Cuando se considere la leche materna durante el tratamiento antirretroviral, y donde no sea posible la alimentación con fórmula, deben seguirse las guías oficiales locales para la lactancia y el tratamiento.

Aunque no se ha confirmado en humanos, y basándose en datos con animales, se espera que maraviroc sea secretado con la leche materna.

Capacidad para Realizar Tareas que Requieran Habilidades de Juicio, Motoras o Cognitivas

No existen estudios que investiguen el efecto del Maraviroc sobre la capacidad para realizar tareas que requieran habilidades de juicio, motoras o cognitivas. Sin embargo, informarse a los pacientes acerca de la posible aparición de síntomas relacionados con la hipotensión postural como mareos cuando tomen Maraviroc. Si resultan afectados, los pacientes deberán evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir, andar en bicicleta u operar maquinaria.

Reacciones Adversas

Información de Estudios Clínicos

Adultos

CELSENTRI ha sido estudiado en 1374 pacientes infectados con VIH-1 que recibieron al menos una dosis de **CELSENTRI** durante tres estudios clínicos Fase 3. Esto incluye 426 pacientes que ya habían recibido tratamiento y 360 pacientes que no habían recibido tratamiento anteriormente, quienes recibieron 300 mg (dosis equivalente) dos veces al día y 414 pacientes que ya habían recibido tratamiento y 174 pacientes que no habían recibido tratamiento previamente quienes recibieron 300 mg una vez al día. El perfil de seguridad de **CELSENTRI** se basa en 786 pacientes infectados con VIH-1 quienes recibieron 300 mg (dosis equivalente) de **CELSENTRI** dos veces al día. La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento se basa en información combinada de dos estudios fase 3 en pacientes adultos a los que ya se había administrado tratamiento (MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2) y un estudio en pacientes adultos que no habían recibido tratamiento previamente (MERIT) en pacientes infectados con VIH-1, con tropismo CCR5.

El índice de discontinuación permanente debida a cualquier reacción adversa fue similar en pacientes que habían recibido el tratamiento previamente, recibiendo **CELSENTRI** dos veces al día + tratamiento de base optimizado (OBT) por sus siglas en inglés) (3.5%) y aquellos que recibieron OBT exclusivamente (3.3%) e inferior en pacientes que no habían recibido el tratamiento de previamente, recibiendo 300 mg de **CELSENTRI** dos veces al día en comparación con aquellos que recibieron efavirenz.

Las reacciones adversas se encuentran enlistadas por clase de sistema orgánico (SOC - por sus siglas en inglés) y frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10000$). Las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio presentadas a continuación no están ajustados de acuerdo con la exposición.

Pacientes que ya habían recibido tratamiento

La Tabla 4 y Tabla 5 resumen toda la información del tratamiento doble ciego (dos veces al día=551, placebo=160 pacientes años de exposición) combinada a partir de los estudios Fase 3 MOTIVATE 1 y 2.

Tabla 4 Reacciones adversas de todas las intensidades que ocurrieron entre pacientes que ya habían recibido tratamiento recibiendo 300 mg (dosis equivalente) de CELSENTRI dos veces al día + OBT con una incidencia de $\geq 1\%$ y en una proporción mayor que los pacientes recibiendo placebo + OBT (en los estudios MOTIVATE 1 & MOTIVATE 2 juntos)

Clase de sistema orgánico	Reacción adversa	Mayor frecuencia
Trastornos metabólicos y de la alimentación	Disminución de peso	Común
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Común
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica, mareo, parestesia, disgeusia, somnolencia	Común

Clase de sistema orgánico	Reacción adversa	Mayor frecuencia
Respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	Común
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, dispepsia	Común
Trastornos hepato biliares	Alanino aminotransferasa (ALT) incrementada, aspartato aminotransferasa (AST) incrementada, gama-glutamyltransferasa (GGT) incrementada	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash, alopecia	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares, dolor de espalda, dolor en las extremidades, creatina fosfoquinasa sanguínea incrementada	Común
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Astenia, fatiga	Común

Anormalidades de laboratorio en pacientes que ya habían recibido tratamiento

Tabla 5 Anormalidades clínicamente significativas Grado 3 o 4 en pruebas de laboratorio (criterio ACTG) reportadas en pacientes que ya habían recibido tratamiento recibiendo CELSENTRI, 300 mg (dosis equivalente) dos veces al día + OBT con una incidencia de $\geq 1\%$ y en una proporción mayor que pacientes recibiendo placebo + OBT (en los estudios MOTIVATE 1 & MOTIVATE 2 juntos)

Parámetro de Laboratorio	Intervalo de la anomalía	Grado	CELSENTRI dos veces al día + OBT N=4211 (%)	OBT solo N=207 (%)
Lipasa	$>2 \times \text{ULN} - 5 \times \text{ULN}$	3	10/171 (5.8)	9/93 (9.7)
	$>5 \times \text{ULN}$	4	3/173 (1.7)	0/93 (0)
Recuento absoluto de neutrófilos	0.5-0.75 $\times 10^3/\text{mm}^3$	3	13/420 (3.1)	6/207 (2.9)
	$<0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$	4	5/420 (1.2)	0/207 (0)
Bilirrubina	$>2.5 \times \text{ULN} - 5 \times \text{ULN}$	3	24/421 (5.7)	10/207 (4.8)
	$>5 \times \text{ULN}$	4	4/421 (1.0)	3/207 (1.4)
AST	$>5 \times \text{ULN} - 10 \times \text{ULN}$	3	19/421 (4.5)	7/207 (3.4)
	$>10 \times \text{ULN}$	4	6/421 (1.4)	1/207 (0.5)

¹ Porcentajes basados en el total de pacientes evaluados para cada parámetro de laboratorio
ULN=límite superior de la normalidad (por sus siglas en inglés)

Los estudios MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2 se abrieron después de la visita de la semana 48 del último paciente enrolado, así los pacientes elegibles pudieron cambiar a la extensión en fase abierta con MVC BID hasta la semana 96. Se completó una fase observacional subsecuente hasta los 5 años para evaluar la incidencia de Objetivos de Seguridad a Largo Plazo/Objetivos Selectos (LTS/SE por sus siglas en inglés) incluyendo muerte, eventos definitivos de SIDA, insuficiencia hepática, IM/Isquemia cardiaca, malignidades, rhabdomiólisis y otros eventos infecciosos graves bajo tratamiento con MVC. La incidencia de esos objetivos selectos fue consistente con los datos de la semana 96.

Pacientes – que no Habían Recibido Tratamiento Previamente

La Tabla 6 y la Tabla 7 resumen reacciones adversas y anomalías de laboratorio en las pruebas de laboratorio del estudio MERIT Fase III en pacientes que no habían recibido tratamiento previo.

Tabla 6 Reacciones adversas de intensidad moderada o mayor ocurriendo en pacientes que no había recibido tratamiento previo recibiendo 300 mg de CELSENTRI dos veces al día con una incidencia de $\geq 1\%$ (MERIT)

Clase de sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Común
Trastornos del metabolismo y de la alimentación	Anorexia	Común
Trastornos psiquiátricos	Depresión, sueños anormales, insomnio	Común
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia	Común
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náusea, diarrea, vómito	Común
Trastornos hepato biliares	ALT incrementada, AST incrementada	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de cuello	Común
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fatiga, astenia	Común

Anormalidades de laboratorio en pacientes adultos que no habían recibido tratamiento previamente

Tabla 7 Anormalidades en las pruebas de laboratorio clínicamente significativas Grado 3 o 4 (criterio ACTG) reportadas en pacientes que no habían recibido tratamiento, recibiendo 300 mg de CELSENTRI dos veces al día con una incidencia de $\geq 1\%$ (MERIT)

Parámetro de laboratorio	Intervalo de anormalidad	Grado	CELSENTRI 300 mg dos veces al día N=3601 (%)	Efavirenz 600 mg una vez al día N=3611 (%)
ALT	>5.0xULN - 10.0xULN	3	11/353 (3.1)	12/350 (3.4)
	>10.0xULN	4	3/353 (0.8)	2/350 (0.6)
AST	>5.0xULN - 10.0xULN	3	8/353 (2.3)	12/350 (3.4)
	>10.0xULN	4	6/353 (1.7)	2/350 (0.6)
Creatina cinasa	>10.0xULN - 20.0xULN	3	10/353 (2.8)	11/350 (3.1)
	20.0xULN	4	4/353 (1.1)	6/350 (1.7)
Amilasa sérica	>2.0xULN - 5.0xULN	3	14/352 (4.0)	20/350 (5.7)
	>5.0xULN	4	1/352 (0.3)	1/350 (0.3)
Hemoglobina	6.5 - 6.9 g/dL	3	2/352 (0.6)	2/350 (0.6)
	<6.5 g/dL	4	8/352 (2.3)	6/350 (1.7)
Recuento absoluto de neutrófilos	500 - 749 /mm ³	3	15/352 (4.3)	14/349 (4.0)
	<500/mm ³	4	5/352 (1.4)	3/349 (0.9)

¹ Porcentajes basados en el total de pacientes evaluados para cada parámetro de laboratorio ULN: Límite superior de la normalidad

Otras reacciones adversas clínicamente significativas, de intensidad moderada o superior ocurrieron en menos de 1% de los pacientes adultos recibiendo CELSENTRI en estudios Fase 2b/3 incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson.

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave, pueden surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales al momento de iniciar la terapia antirretroviral combinada (CART), (referirse a Advertencias y Precauciones).

Durante la fase de extensión abierta del estudio, cuando se abrió después de la última visita del último paciente en la semana 96, los sujetos pudieron ser elegibles para continuar el tratamiento con el mismo medicamento que habían recibido durante el estudio al que habían sido randomizados. Los resultados de Seguridad a la semana 240 fueron consistentes con aquellos observados a la semana 96.

Información Post Comercialización

Muy ocasionalmente, se han reportado, reacciones de hipersensibilidad severas. Estas incluyeron eritema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), reacciones cutáneas severas (SJS y TEN) así como hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas.

En casos raros, se ha reportado hipotensión postural que puede resultar en síncope.

Sobredosis

Síntomas y Signos

La mayor dosis administrada en estudios clínicos fue de 1200 mg. La reacción adversa limitante de la dosis fue la hipotensión postural.

Se observó prolongación del intervalo QT en perros y monos a concentraciones plasmáticas 6 a 12 veces superiores, respectivamente, con respecto a aquellas esperadas en humanos a la dosis máxima recomendada de 300 mg dos veces al día. Sin embargo, no se observó una prolongación clínicamente significativa de QT en comparación a OBT sola en estudios clínicos Fase 3 usando la dosis recomendada de CELSENTRI ni en un estudio farmacocinético específico para evaluar el potencial de maraviroc para prolongar el intervalo QT.

Tratamiento

No existe un antídoto específico para la sobredosis con CELSENTRI. El tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas generales de soporte incluyendo mantener al paciente en posición supina, valoración cuidadosa de los signos vitales, presión sanguínea y ECG del paciente.

Si está indicado, la eliminación del maraviroc activo no absorbido deberá hacerse por emesis. También puede usarse la administración de carbón activado para ayudar a la remoción de la sustancia activa no absorbida. Dado que el maraviroc se une moderadamente a las proteínas, la diálisis puede resultar beneficiosa para retirar este medicamento. El manejo ulterior deberá ser como lo recomiende el centro nacional de envenenamiento, donde se encuentre disponible.

Farmacología Clínica

Farmacodinamia

Código ATC

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, Otros antivirales código ATC code: J05AX09

Mecanismo de Acción

El maraviroc es un miembro de una clase terapéutica llamada antagonistas del CCR5. El maraviroc se une selectivamente al receptor humano de quimiocina CCR5, evitando que el VIH-1 con tropismo CCR5 ingrese a las células.

Efectos Farmacodinámicos

Actividad Antiviral en Cultivos Celulares

El valor CE₅₀ en 43 aislados clínicos primarios de VIH-1 con tropismo CCR5 fue de 0.57 (0.06 – 10.7) nanogramos/mL (fracción no unida), sin cambios significativos entre los diferentes subtipos evaluados.

Maraviroc no tiene actividad antiviral en cultivos celulares contra virus que puedan usar al CXCR4 como su co-receptor de ingreso (virus con tropismo dual o con tropismo CXCR4, colectivamente llamados virus 'usuarios del CXCR4' a continuación). La actividad antiviral del maraviroc contra el VIH-2 no ha sido evaluada.

Cuando se usó con otros medicamentos antirretrovirales en cultivos celulares, la combinación con maraviroc no causó antagonismo con una gama de NRTIs, NNRTIs, PIs o con el inhibidor de la fusión del VIH enfuvirtida.

Escape Viroológico

El escape virológico del maraviroc puede ocurrir por medio de dos rutas: la aparición de virus pre-existentes que puedan usar al CXCR4 como su co-receptor de ingreso (virus usuarios del CXCR4) o la selección de virus que continúen usando exclusivamente al CCR5 unido al fármaco (virus con tropismo CCR5).

Resistencia en Cultivos Celulares

Se han seleccionado en cultivos celulares variantes del VIH-1 que reducen la susceptibilidad al maraviroc, después de pasajes seriales de dos aislados virales clínicos con tropismo CCR5. Los virus resistentes al maraviroc continuaron teniendo tropismo CCR5 y no hubo conversión de un virus con tropismo CCR5 a virus usuarios de CXCR4.

Resistencia Fenotípica

Las curvas de concentración respuesta para los virus resistentes al maraviroc se caracterizaron por ser curvas que no alcanzaron el 100% de inhibición en ensayos usando diluciones seriales de maraviroc (<100% porcentaje máximo de inhibición (MPI)). El tradicional cambio en el número de veces de la CE₅₀ no resultó un parámetro útil para medir la resistencia fenotípica, dado que dichos valores algunas veces permanecieron sin cambio a pesar de que la sensibilidad estaba significativamente reducida.

Resistencia Genotípica

Se encontró que las mutaciones se acumulaban en la glicoproteína gp120 de la envoltura (la proteína viral que se une al co-receptor CCR5). La posición de estas mutaciones no fue consistente entre los diferentes aislados. Por lo tanto, se desconoce la importancia de estas mutaciones para la susceptibilidad al maraviroc en otros virus.

Resistencia Cruzada

Todos los aislados clínicos de VIH-1 resistentes a NRTI, NNRTI, PI-y a la enfuvirtida fueron susceptibles al maraviroc en cultivos celulares. Los virus resistentes al maraviroc que surgieron en el cultivo celular permanecieron sensibles al inhibidor de la fusión enfuvirtida y al inhibidor de la proteasa saquinavir.

In vivo

En los estudios clínicos se han observado ambas rutas hacia el escape virológico tanto en pacientes que no habían recibido tratamiento como en pacientes adultos que habían recibido tratamiento previamente.

La presencia de virus usuarios de CXCR4 en insuficiencia virológica parece originarse a partir de una población viral preexistente. Las pruebas previas a la terapia en busca de la presencia de esta forma viral pueden reducir la incidencia de insuficiencia mediante este mecanismo.

En pacientes en los que fracasa la terapia, con virus con tropismo CCR5 exclusivamente, el virus todavía puede considerarse susceptible a maraviroc si el valor del MPI es $\geq 95\%$ (Ensayo PhenoSense Entry). La actividad residual in vivo para virus con valor de MPI <95% no se ha determinado. La resistencia de los virus con tropismo CCR5 mediante el incremento del cambio de número de veces de la CE₅₀ no parece ser un mecanismo de fracaso importante.

Resistencia Genotípica

Un número relativamente pequeño de individuos que recibieron tratamiento con maraviroc ha fracasado con resistencia fenotípica (es decir, la capacidad de usar el CCR5 unido al fármaco con MPI <95%). Hasta la fecha, no se ha identificado una mutación (s) distintiva. Las sustituciones del aminoácido gp120 identificadas hasta el momento son dependientes del contexto e impredecibles de manera inherente con respecto a la susceptibilidad al maraviroc.

Pacientes que ya han recibido tratamiento: En los estudios fundamentales (MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2), 7.6% de los pacientes presentaron un cambio en el resultado de tropismo de tropismo CCR5 a tropismo CXCR4 o dual/mixto entre la exploración y la línea basal (un período de cuatro-seis semanas).

Fracaso con Virus Usuarios de CXCR4

En aproximadamente 55% de los sujetos en los que fracasó el tratamiento con maraviroc, se detectaron virus usuarios de CXCR4 al momento del fracaso, en comparación con 6% de sujetos que experimentaron fracaso del tratamiento en el brazo de OBT solo.

Para investigar el probable origen de los virus usuarios de CXCR4 durante el tratamiento, se llevó a cabo un análisis clonal detallado en virus de 20 sujetos representativos (16 sujetos de los brazos de maraviroc y cuatro sujetos del brazo de OBT solo) en las que se había detectado virus usuarios de CXCR4. Este análisis indicó que los virus usuarios de CXCR4 surgieron de un reservorio preexistente de virus usuarios de CXCR4 que no fue detectado en el punto de partida, más que de una mutación de los virus con tropismo CCR5 presentes en el punto de partida. Un análisis de tropismo que siguió al fracaso de la terapia con maraviroc con virus usuarios de CXCR4 en pacientes con virus CCR5 en la línea 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 usuarios de CXCR4, el patrón de resistencia a otros antirretrovirales parece ser similar al de la población con tropismo CCR5 en el punto de partida, con base en la información disponible. Por lo tanto en la selección del régimen de tratamiento, debe asumirse que los virus que forman parte de la población de virus usuarios de CXCR4 no detectados previamente (es decir la población viral menor) albergan los mismos patrones de resistencia que la población con tropismo CCR5.

Fracaso con Virus con Tropismo CCR5

Resistencia fenotípica: en pacientes con virus con tropismo CCR5 al momento del fracaso del tratamiento con maraviroc, 22 de 58 pacientes tenían virus con una sensibilidad reducida al maraviroc. Adicionalmente, los virus con tropismo CCR5 de 2 sujetos en los que fracasó el tratamiento tenían incrementos ≥ 3 veces en los valores de CE₅₀ para maraviroc al momento del fracaso, pero la importancia de esto no es clara. En los pacientes restantes, no hubo evidencia de virus con una sensibilidad reducida lo cual se identificó mediante análisis biológicos exploratorios en un grupo representativo. Este último grupo tenía marcadores de baja exposición al fármaco, en algunos casos asociados con una baja adherencia al tratamiento.

Pacientes que no habían recibido tratamiento previo: En el estudio fundamental (MERIT), 3.8% (13/343) de pacientes presentaron un cambio en el resultado del tropismo de tropismo CCR5 a tropismo CXCR4 o dual/mixto entre la exploración y la línea basal cuatro-seis semanas).

Fracaso con Virus Usuarios de CXCR4

En el análisis de datos de 96 semanas, utilizando un tiempo hasta la pérdida del criterio de valoración de respuesta virológica (ARN del VIH-1 <50 copias/mL)

Se detectaron virus usuarios de CXCR4 en aproximadamente 28% (24/86) de sujetos con virus con tropismo CCR5 en la línea basal y en los que fracasó el tratamiento con maraviroc, en comparación con ninguno de los sujetos que experimentaron fracaso del tratamiento en el brazo de efavirenz. Se realizó un análisis retrospectivo del tropismo en la selección utilizando un ensayo de tropismo modificado con sensibilidad mejorada (detección del 100% del virus X4 con una prevalencia del 0.3% en comparación con el 10% del ensayo original). Se censuraron los datos de pacientes reclutados que se habían seleccionado inicialmente con el virus R5, pero que fueron seleccionados retrospectivamente con el virus usuario de CXCR4. De los sujetos restantes con virus con tropismo CCR5 en la basal y que experimentaron fracaso virológico, se detectó el virus usuario de CXCR4 en el 17% (11/65) en comparación con ninguno en el grupo de efavirenz. Se realizó un análisis clonal detallado en dos sujetos que no habían recibido tratamiento previo con antirretrovirales enolados en un estudio con monoterapia Fase 2a y en los que se había observado virus usuarios CXCR4 después de 10 días de tratamiento con maraviroc. En forma consistente con el análisis clonal detallado realizado en sujetos que ya habían recibido tratamiento, se encontró que la variante de virus usuarios de CXCR4 existía antes del inicio de la terapia.

Fracaso con Virus con Tropismo CCR5

Resistencia fenotípica: en pacientes con virus con tropismo CCR5 al momento del fracaso del tratamiento con maraviroc, 6 de 38 pacientes tenían virus con una sensibilidad reducida al maraviroc. En los 32 pacientes restantes, no había evidencia de virus con sensibilidad reducida lo cual se identificó mediante ensayos virológicos

exploratorios en un grupo representativo. Un sujeto adicional presentaba un incremento de ≥ 3 veces en el valor CE_{50} para maraviroc al momento del fracaso.

Farmacocinética

Absorción

La absorción del maraviroc es variable y con picos múltiples. La mediana de las concentraciones plasmáticas máximas de maraviroc se obtiene a las dos horas (intervalo 0.5-4 horas) después de una dosis oral única de una tableta comercial de 300 mg administrada a voluntarios sanos. La farmacocinética del maraviroc oral no es proporcional a la dosis en el intervalo de 1-1200 mg. La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 100 mg es de 23% y se predice que sea de 33% a 300 mg. El maraviroc es un sustrato de la glicoproteína P, un transportador de eflujo.

La co-administración de una tableta de 300 mg con un desayuno alto en grasas redujo la C_{max} y el ABC del maraviroc en un 33% en voluntarios sanos. Estudios con la formulación con tabletas demostraron un reducido efecto de los alimentos a las dosis más altas.

No existieron restricciones en la alimentación en los estudios que demostraron la eficacia/ actividad antiviral y seguridad del Maraviroc (referirse a Farmacodinamia y Estudios Clínicos). Por lo tanto, el Maraviroc puede tomarse con o sin alimentos a las dosis recomendadas (referirse a Dosificación y Administración).

Distribución

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

Metabolismo

Estudios con humanos y estudios *in vitro* usando microsomas hepáticos humanos y enzimas expresadas, han demostrado que el maraviroc se metaboliza principalmente por medio del sistema del citocromo P450 a metabolitos que son esencialmente inactivos contra el VIH-1. Los estudios *in vitro* indican que la CYP3A es la principal enzima responsable del metabolismo del maraviroc. Los estudios *in vitro* también indican que las enzimas polimórficas CYP2C9, CYP2D6 y CYP2C19 no contribuyen significativamente al metabolismo del maraviroc.

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

Eliminación

Se realizó un estudio de excreción/balance de masa usando una dosis única de 300 mg de maraviroc marcado con ^{14}C . Aproximadamente 20% de sustancia radio marcada fue recuperado en la orina y 76% fue recuperado en las heces después de 168 horas. El maraviroc fue el principal componente presente en la orina (en promedio 8% de la dosis) y en las heces (en promedio 25% de la dosis). La cantidad restante fue excretada como metabolitos. Después de la administración intravenosa (30 mg), la vida media del maraviroc fue de 13.2 horas, 22% de la dosis se excretó sin cambio en la orina y los valores de depuración total y depuración renal fueron de 44.0 L/hora y 10.2 L/hora respectivamente.

Poblaciones de Pacientes Especiales

Niños

No se ha establecido la farmacocinética del maraviroc en niños menores de 2 años de edad (referirse a Dosis y Administración).

Adultos Mayores

Se realizó el análisis poblacional de los estudios Fase 1/2a y Fase 3 (16-65 años de edad) y no se observó un efecto de la edad. No se ha establecido la farmacocinética del maraviroc en pacientes mayores de 65 años de edad (referirse a Dosis y Administración).

Insuficiencia Renal

Un estudio comparó la farmacocinética de una dosis única de 300 mg de maraviroc en sujetos adultos con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min, $n=6$) y enfermedad renal en estado terminal (ESRD) contra voluntarios sanos ($n=6$). La media geométrica del ABC_{inf} (CV%) para maraviroc fue como sigue: voluntarios sanos (función renal normal) 1348.4 nanogramos/h/mL (61%); insuficiencia renal grave 4367.7 nanogramos-h/mL (52%); ESRD (dosificación después de la diálisis) 2677.4 nanogramos-h/mL (40%); y ESRD (dosificación antes de la diálisis) 2805.5 nanogramos-h/mL (45%). La C_{max} (CV%) fue de 335.6 nanogramos/mL (87%) en los voluntarios sanos (función renal normal); 801.2 nanogramos/mL (56%) insuficiencia renal grave; 576.7 nanogramos/mL (51%) en ESRD (dosificación después de la diálisis) y 478.5 nanogramos/mL (38%) en ESRD (dosificación antes de la diálisis). La diálisis tuvo un efecto mínimo sobre la exposición en sujetos con ESRD. Las exposiciones observadas en sujetos con insuficiencia renal grave y con ESRD se encontraron dentro del intervalo de las observadas en estudios con dosis única de 300 mg de maraviroc en voluntarios sanos con función renal normal. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal recibiendo maraviroc sin un inhibidor potente de la CYP3A (referirse a Dosis y Administración, Advertencias y Precauciones e Interacciones).

Además, el estudio comparó la farmacocinética de dosis múltiples de maraviroc en combinación con saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día (una combinación de inhibidores potentes de la CYP3A) durante siete días en sujetos con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina >50 y ≤ 80 mL/min, $n=6$) e insuficiencia en renal moderada (depuración de creatinina ≥ 30 y ≤ 50 mL/min, $n=6$) contra voluntarios sanos ($n=6$). Los sujetos recibieron 150 mg de maraviroc en diferentes frecuencias de dosificación (voluntarios sanos - cada 12 horas; insuficiencia renal leve - cada 24 horas; insuficiencia renal moderada - cada 48 horas). La concentración promedio (C_{avg}) del maraviroc a lo largo de 24 horas fue de 445.1 nanogramos/mL, 338.3 nanogramos/mL, and 223.7 nanogramos/mL para sujetos con función renal normal, insuficiencia renal leve, e insuficiencia renal moderada, respectivamente. La C_{avg} del maraviroc de 24-48 horas para sujetos con insuficiencia renal moderada fue baja (C_{avg} : 32.8 nanogramos/mL). Por lo tanto, en sujetos con insuficiencia renal moderada (y por extrapolación en insuficiencia renal grave) la frecuencia de dosificación de más de 24 horas puede resultar en una exposición inadecuada entre las 24 y 48 horas. En pacientes adultos con insuficiencia renal recibiendo maraviroc con inhibidores potentes de la CYP3A se recomienda una dosis de 150 mg cada 24 horas (referirse a Dosis y Administración, Advertencias y Precauciones e Interacciones).

Insuficiencia Hepática

El maraviroc se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. Un estudio comparó la farmacocinética de una dosis única de 300 mg de maraviroc en pacientes adultos con insuficiencia hepática (Child-Pugh Clase A, $n=8$), y moderada (Child-Pugh Clase B, $n=8$) contra sujetos sanos ($n=8$). El cociente de las medias geométricas para C_{max} y ABC última fueron 11% y 25% superiores respectivamente para sujetos con insuficiencia hepática leve, y 32% y 46% superiores respectivamente para sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con sujetos con función hepática normal. Los efectos de la insuficiencia hepática moderada pueden haber sido subestimados debido a la limitada información en pacientes con capacidad metabólica disminuida y mayor depuración renal en estos sujetos. Por lo tanto los resultados deben ser interpretados con precaución. No se ha estudiado la farmacocinética

del maraviroc en sujetos con insuficiencia hepática grave (referirse a Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones).

Otras Características del Paciente

Raza

El análisis de la farmacocinética poblacional de información combinada Fase 1/2a indicó que la exposición fue 26.5% superior en asiáticos ($n=95$) en comparación con no asiáticos ($n=318$). Sin embargo, un estudio diseñado para evaluar la diferencia farmacocinética entre caucásicos ($n=12$) y asiáticos ($n=12$) no mostró diferencia entre estas dos poblaciones. El análisis farmacocinético poblacional de la información de todos los sujetos que recibieron maraviroc en MERIT mostró una exposición superior con significancia estadística (17.5%) en personas de raza negra ($n=143$) y otras razas ($n=35$) combinados en comparación con blancos ($n=327$) y asiáticos ($n=10$) combinados. En un estudio de Fase 1 en sujetos sanos, se demostró que los sujetos de raza negra tenían exposiciones más altas de maraviroc (17%) en comparación con los sujetos de raza blanca con el mismo genotipo CYP3A5 (sin alelos CYP3A5*1). No es necesario un ajuste de dosis en base a la raza. (referirse a Farmacogenómica)

Sexo

el análisis farmacocinético poblacional de información combinada Fase 1/2a indica que el sexo (mujeres: $n=96$, 23.2% de la población total) no afecta a las concentraciones de maraviroc. No es necesario un ajuste de dosis en base al sexo.

Farmacogenómica

En un estudio de Fase 1 realizado en sujetos sanos, los sujetos de raza negra con un genotipo CYP3A5 que confiere un metabolismo extenso de maraviroc (2 alelos CYP3A5*1, $n=12$) tuvieron un AUC menor de 37% y 26% cuando se les administró maraviroc 300 mg dos veces al día en comparación los sujetos de raza negra ($N=11$) y sujetos de raza blanca ($n=12$) con genotipos asociados con un metabolismo deficiente de maraviroc a través del CYP3A5 (sin alelos CYP3A5*1), respectivamente. Los sujetos de raza negra con un genotipo CYP3A5 que confiere un metabolismo extenso de maraviroc ($n=12$) y un metabolismo deficiente ($n=11$) tuvieron un AUC de maraviroc un 17% menor con maraviroc 150 mg una vez al día en presencia de un potente inhibidor de CYP3A (darunavir/cobicistat). Todos los sujetos de este estudio alcanzaron la concentración de C_{prom} mostrada a estar asociada cerca de la eficacia virológica máxima con maraviroc (75 ng / mL) en el estudio MERIT de Fase 3. En un análisis retrospectivo del estudio MERIT (A4001026), en el que el maraviroc se administró a 300 mg dos veces al día en ausencia de un potente inhibidor de CYP3A con o sin alimentos, no se demostró que el genotipo CYP3A5 afectará la eficacia del maraviroc. Por lo tanto, a pesar de las diferencias en la prevalencia del genotipo CYP3A5 por raza, el efecto del genotipo CYP3A5 en la exposición al maraviroc no se considera clínicamente significativo y no se necesita un ajuste de la dosis de maraviroc según el genotipo, raza o etnia del CYP3A5.

Estudios Clínicos

Estudios en Pacientes Adultos que ya Hayan Recibido Tratamiento, con Tropismo CCR5

Se ha investigado la eficacia clínica de **CELSENTRI** (en combinación con otros medicamentos antirretrovirales) en los niveles plasmáticos de RNA de VIH y los recuentos de células CD4+ en dos estudios fundamentales, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos (MOTIVATE-1 y MOTIVATE-2, $n=1049$) en pacientes infectados con VIH-1 con tropismo CCR5 (determinado mediante el ensayo de Trofile). El criterio de valoración principal de eficacia fue a las 48 semanas. Los pacientes elegibles para estos estudios habían tenido exposición previa a al menos tres clases de medicamentos antirretrovirales ≥ 1 inhibidor de la transcrito inversa análogo de nucleósido (NRTI), ≥ 1 inhibidor de la transcrito hace inversa no análogo de nucleósido (NNRTI), ≥ 2 inhibidor de la proteasa (PI), y/o enfuvirtida) o resistencia documentada a al menos un miembro de cada clase. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:2:1 a **CELSENTRI** 300 mg (dosis equivalente) una vez al día, dos veces al día o placebo en combinación con una Terapia de Respaldo Optimizada (OBT) consistente en tres a seis medicamentos antirretrovirales (excluyendo ritonavir a bajas dosis). El OBT se seleccionó en base al historial de tratamientos previos del sujeto y en las determinaciones basales de resistencia viral genotípica y fenotípica.

Tabla 8 Características demográficas y basales de pacientes (en los estudios MOTIVATE-1 y MOTIVATE-2 juntos)

Características demográficas y basales	CELSENTRI 300 mg BID + OBT N = 426	OBT sola N = 209
Edad (años)	46.3	45.7
(Intervalo, años)	21-73	29-72
Sexo masculino	89.7%	88.5%
Raza -Blanca	85.2%	85.2%
• -Negra	12%	12.4%
• -Otra	2.8%	2.4%
Sujetos con uso previo de Enfuvirtida	143 (33.6%)	60 (28.7%)
Sujetos con Enfuvirtida como parte de una OBT	182 (42.7%)	90 (43.1%)
RNA de VIH-1 basal medio (\log_{10} copias/mL)	4.9	4.9
Mediana del recuento basal de células CD4+ (células/mm ³) (intervalo, células/mm ³)	166.8 (2.0 – 820.0)	170.8 (1.0 – 675.0)
Carga viral en la exploración ≥ 100000 copias/mL	179 (42.0%)	84 (40.2%)
Recuento basal de células CD4+ ≤ 200 células/mm ³	250 (58.7%)	118 (56.5%)
Sujetos con calificación Global de susceptibilidad (OSS):¹		
0	57 (13.4%)	35 (16.7%)
1	136 (31.9%)	43 (20.6%)
2	103 (24.2%)	59 (28.2%)
≥ 3	126 (29.6%)	67 (32.1%)
Sujetos con mutaciones de resistencia a la enfuvirtida		
Número mediano de mutaciones asociadas a resistencia: ²	10	10
Mutaciones PI	1	1
Mutaciones NNRTI	6	6
Mutaciones NRTI		
1 OSS – Suma de fármacos activos en la OBT basada en información combinada de evaluaciones genotípicas y fenotípicas.		
2 Mutaciones de resistencia en base a las guías IAS		

Tabla 9 Resultados de Eficacia en la 48ª semana (estudios combinados MOTIVATE-1 y MOTIVATE-2)

Resultados	CELSENTRI BID + OBT (N=426)	OBT Sola (n=209)	Diferencia (IC)
RNA de VIH-1 (log copias/mL) Cambio medio con respecto al basal	-1.837	-0.785	-1.055 (-1.327, -0.783) ¹
Porcentaje de pacientes con RNA de VIH-1 <400 copias/mL	56.1%	22.5%	34.1 (27.1, 41.2) ²
Porcentaje de pacientes con RNA de VIH-1 <50 copias/mL	45.5%	16.7%	28.8 ¹ (21.4, 36.3) ²
Recuento de células CD4+ (células/ μL) Cambio medio con respecto al basal	122.7	59.17	63.13 (44.28, 81.99) ²

¹ Diferencia de Tratamiento y 97.5% de Intervalo de Confianza ajustado para la randomización

² Diferencia de Tratamiento y 95% de Intervalo de Confianza ajustado para la randomización

CELSENTRI dos veces al día + OBT fue superior a OBT sola en todos los subgrupos de pacientes analizados (ver Tabla 10).

Tabla 10 Proporción de pacientes que alcanzaron <50 copias/mL en la 48ª semana por subgrupo (estudios combinados MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2)

Subgrupos	RNA VIH-1 <50 copias/ mL	
	CELSENTRI 300 mg + OBT (n=426)	OBT Sola (n=209)
Detección de RNA de VIH-1 (copias/mL):		
<100000	58.4%	26.0%
≥100000	34.7%	9.5%
CD4+ Basal (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 antirretrovirales activos en la OBT¹:		
0	32.7%	2.0%
1	44.5%	7.4%
2	58.2%	31.7%
≥3	62%	38.6%

¹ Basado en GSS

La determinación del tropismo para el enrolamiento a los estudios MOTIVATE se llevó a cabo mediante una prueba de tropismo fenotípico (Trofile). Esta fue reemplazada con una prueba de tropismo fenotípico más sensible (Trofile-ES), y se realizó un re-análisis retrospectivo de eficacia con esta prueba sólo en sujetos con virus R5 trópico. Los resultados de este análisis retrospectivo se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11 Re-Análisis a la semana 48 con la Prueba de Tropismo Trofile-ES (MOTIVATE)

Semana 48	Re-análisis Trofile-ES		
	CELSENTRI BID + OBT (n=328)	OBT solo (n=178)	Diferencia (CI)
Porcentaje de pacientes con RNA de HIV-1 < 400 copias/mL	60.1%	21.9%	38.0 (30.1, 45.9) ¹
Porcentaje de pacientes con RNA de HIV-1 < 50 copias/mL	48.2%	16.3%	31.0 (22.6, 39.5) ²

¹ Diferencia de Tratamiento y 95% de Intervalo de Confianza ajustado para la randomización

² Diferencia de Tratamiento y 97.5% de Intervalo de Confianza ajustado para la randomización

Estudios en Pacientes Adultos que ya Habían Recibido Tratamiento con Tropismo No-Ccr5

El estudio A4001029 fue un estudio exploratorio, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, para determinar la seguridad y eficacia de CELSENTRI en sujetos infectados con VIH-1 con tropismo/mixto o tropismo CXCR4. Los criterios de inclusión/exclusión fueron similares a los de MOTIVATE-1 y MOTIVATE-2 antes mencionados y los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 a maraviroc una vez al día, maraviroc dos veces al día o placebo. No se observó incremento en el riesgo de infección o de progresión de la enfermedad por VIH en los sujetos que recibieron maraviroc. El uso de maraviroc no se asoció con una disminución significativa en el RNA de VIH-1 en comparación con placebo en estos sujetos y no se observó un efecto adverso en el recuento de CD4.

Estudios en Pacientes Adultos con Tropismo CCR5 que no Habían Recibido Tratamiento Previo

El estudio A4001026 (MERIT) es un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, en sujetos infectados con VIH-1 con tropismo CCR5 clasificados mediante el ensayo de tropismo Trofile™. Se requirió que los sujetos tuvieran RNA de VIH-1 ≥2000 copias/mL y no podían: 1) haber recibido previamente una terapia antirretroviral por >14 días, y 2) presentar una infección oportunista activa o reciente o una sospecha de infección primaria por VIH-1, o 3) tener una 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 basa en la comparación de CELSENTRI dos veces al día contra efavirenz.

Las características demográficas y basales de los grupos de CELSENTRI y efavirenz fueron comparables (ver Tabla 12). Los sujetos fueron clasificados por niveles de RNA de VIH-1 y por región geográfica. La mediana del recuento de células CD4 y el RNA de VIH-1 basal fue similar para ambos grupos de tratamiento.

Tabla 12 Características demográficas y basales de los pacientes (MERIT)

	CELSENTRI + ZDV/LMV (N=360)	Efavirenz + ZDV/LMV (N=361)
Edad (años)		
Media (DE)	36.7 (9.4)	37.4 (9.8)
Intervalo	20-69	18-77
Sexo femenino, n (%)	104 (28.9)	102 (28.3)
Raza, n (%)		
Blanca	204 (56.7)	198 (54.8)
Negra	123 (34.2)	133 (36.8)
Asiática	6 (1.7)	5 (1.4)

	CELSENTRI + ZDV/LMV (N=360)	Efavirenz + ZDV/LMV (N=361)
Otra	27 (7.5)	25 (6.9)
Mediana del recuento de células CD4 (células/μL)	241 (5-1422)	254 (8-1053)
RNA de VIH-1 (log₁₀ copias/mL)	4.9 (3.1-6.8)	4.9 (2.9 - 6.7)

En la Tabla 13 se muestran los resultados del tratamiento en la 48ª semana.

Los criterios de valoración de eficacia principales se definieron como el porcentaje de sujetos con RNA de VIH-1 no detectable por los métodos estándar y ultrasensible (< 400 copias/mL y < 50 copias/mL). Después de 48 semanas de terapia combinada con zidovudina/lamivudina, 300 mg de CELSENTRI dos veces al día demostraron no inferioridad frente a 600 mg de efavirenz 600mg una vez al día en la proporción de pacientes con carga viral indetectable determinada a <400 copias/mL pero no a <50 copias/mL (límite inferior del IC > -10% para no inferioridad). La mediana del incremento a partir del valor basal en el recuento de células CD4+ en la 48ª semana fue de 180 células/mm³ para el brazo a CELSENTRI en comparación con 151 células/mm³ para el brazo de efavirenz.

Tabla 13 Resultados de eficacia en la 48ª semana (MERIT)

Resultados	CELSENTRI BID (n=360)	Efavirenz (n=361)	Diferencia (CI)
RNA de VIH-1 (log copias/mL) Cambio medio con respecto al basal	-2.240	-2.347	0.118 (-0.094, 0.329) ¹
Porcentaje de pacientes con RNA de HIV-1 < 400 copias/mL	70.6%	73.1%	-3.0 (-9.5) ²
Porcentaje de pacientes con RNA de HIV-1 < 50 copias/mL	65.3%	69.3%	-4.2 (-10.9) ²
Recuento de células CD4+ (células/μL) Cambio medio con respecto al basal	169.53	143.52	26.34 (7.04, 45.63) ¹

¹ Diferencia de Tratamiento y 95% de Intervalo de Confianza ajustado para la randomización

² Diferencia de Tratamiento y límite inferior unilateral de 97.5% de Intervalo de Confianza ajustado para la randomización

En la Tabla 14 se muestra el análisis de eficacia por subgrupo de Maraviroc 300 mg dos veces al día versus efavirenz 600 mg una vez al día, en la búsqueda pre-especificada de RNA de HIV-1 en plasma y el conteo de células CD4 basales. Respuesta virológica a Maraviroc 300 mg dos veces al día fue numéricamente similar a efavirenz excepto en sujetos con alta detección de RNA de HIV-1 en plasma o conteo de células CD4 basal menor a 50 células/μL. El mantenimiento del efecto sobre la carga viral <50 copias/mL se demostró con datos más allá de la semana 240 en sujetos de ambas cohortes.

Tabla 14 Proporción de pacientes que lograron <50 copias/mL a la semana 48 por subgrupo (MERIT)

Subgrupos	RNA de HIV-1 <50 copias/ mL	
	CELSENTRI BID (n=360)	Efavirenz (n=361)
Detección de RNA de HIV-1 (copias/mL)		
<100000	69.6%	71.6%
≥100000	59.6%	66.0%
CD4+ basales (células/μL)		
<50	23.1%	55.6%
50-100	70.6%	57.1%
101-200	66.3%	65.5%
201-350	66.5%	71.7%
351-500	65.3%	72.3%
> 500	72.7%	68.2%

Se concluyó un re-análisis de las muestras analizadas de MERIT usando un ensayo para tropismo más sensible (Trofile-ES) el cual estuvo disponible después del análisis en la 48ª semana y mostró que aproximadamente 15% de los pacientes identificados con tropismo CCR5 en el análisis primario no tenían virus R5. La exclusión de estos pacientes tuvo como resultado que el límite inferior del intervalo de confianza del 97.5% de un solo lado para la diferencia entre tratamientos para CELSENTRI y efavirenz quedara por arriba de -10% para <400 y <50 copias/mL (ver Tabla 15).

Tabla 15 Re-Análisis a la 48ª semana con la prueba Trofile-ES de tropismo (MERIT)

48ª Semana ¹	Re-análisis Trofile-ES ¹		
	CELSENTRI-BID + ZDV/LMV (n=311)	Efavirenz (n=303)	Diferencia ²
Porcentaje de pacientes con RNA de VIH-1 <400 copias/mL	73.3	72.3	0.6 (-6.4) ¹
Porcentaje de pacientes con RNA de VIH-1 <50 copias/mL	68.5	68.3	-0.2 (-7.4) ¹

¹ Diferencia de Tratamiento y límite inferior unilateral de 97.5% de Intervalo de Confianza ajustado para la randomización

Estudios Realizados en Pacientes Adultos Coinfectados con el Virus de la Hepatitis B y/o Hepatitis C

Se evaluó la seguridad hepática de maraviroc en combinación con otros agentes antirretrovirales en sujetos infectados con HIV-1 con RNA de HIV <50 copias/mL, coinfectados con el virus de la Hepatitis C y/o Hepatitis B en un estudio doble ciego controlado con placebo randomizado multicéntrico. Se randomizó a 70 sujetos (Child-Pugh Clase A, n=64; Child-Pugh Clase B, n=6) en el grupo de maraviroc y se randomizó a 67 sujetos (Child-Pugh Clase A, n=59; Child-Pugh Clase B, n=8) en el grupo placebo. El objetivo primario evaluó la incidencia de anomalías de ALT de Grado 3 y 4 (>5x del límite superior de lo normal (ULN) si la línea base ALT ≤ ULN; o >3.5x de línea base si la línea base ALT > ULN) en la semana 48. Un sujeto en cada brazo del tratamiento cumplió con el punto final primario para la semana 48 (en la semana 8 para el placebo y en la semana 36 para el brazo de maraviroc).

Información Preclínica

La información Preclínica no revela un peligro especial para humanos en base a estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, o toxicidad reproductiva.

Carcinogénesis/Mutagénesis

Se evaluó el potencial carcinogénico del maraviroc mediante un estudio de seis meses con ratones transgénicos y un estudio de 24 meses en ratas. En ratones, el maraviroc no causó un incremento clínicamente significativo en la incidencia de cualquier tipo de tumor a exposiciones sistémicas en el intervalo de 7 a 39 veces la exposición humana (en base a la determinación del ABC_{24hr} de la fracción no unida) a la dosis máxima recomendada de 300 mg dos

veces al día. En ratas, la administración de maraviroc produjo adenomas tiroideos asociados con cambios adaptativos en el hígado, a una exposición sistémica de 21 veces la exposición humana con 300 mg dos veces al día. No hubo indicaciones de un potencial carcinógeno o para humanos.

El maraviroc no resultó mutagénico o genotóxico en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo* incluyendo mutación inversa en bacterias, aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos y micronúcleos en médula ósea de ratón.

Toxicidad Reproductiva

Fertilidad

El maraviroc no afectó el apareamiento o la fertilidad en ratas macho o hembra, y no afectó al esperma de ratas macho, tratadas con hasta 1000 mg/kg. La exposición en este nivel de dosificación corresponde a 39 veces el ABC clínico estimado de la fracción libre para una dosis de 300 mg dos veces al día.

Embarazo

Se realizaron estudios de desarrollo embrionfetal en ratas y conejos a dosis de hasta 39 y 34 veces el ABC clínico estimado de la fracción libre para una dosis de 300 mg dos veces al día. Los estudios con animales no revelaron evidencia de daño al feto por parte del maraviroc.

Se llevaron a cabo estudios de desarrollo pre y post natal en dosis de hasta 27 veces el ABC clínico estimado de la fracción libre para una dosis de 300 mg dos veces al día. El único efecto en las crías fue un ligero incremento en la actividad motora en las ratas macho con dosis altas tanto en animales destetados como en adultos, mientras que no se observaron efectos en hembras. Otros parámetros del desarrollo de estas crías, incluyendo fertilidad y desempeño reproductivo, no fueron afectados por la administración de maraviroc a la madre.

Información Farmacéutica

Listado de Excipientes

Núcleo de la Tableta

Celulosa microcristalina

Fosfato ácido de calcio (anhidro)

Almidón glicolato de sodio

Estearato de magnesio

Recubrimiento

Alcohol polivinílico

Dióxido de titanio

Poliéster glicol (macrogol 3350)

Talco

Lecitina de soya

FD&C azul No. 2 laca de aluminio

Incompatibilidades

No aplicable.

Vida Útil

Como se encuentre registrada localmente.

Almacenamiento

Como se encuentre registrado localmente.

Naturaleza y Contenido del Envase

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapas de polipropileno resistentes a niños (CR) y un sello de inducción de calor de aluminio/polietileno conteniendo 180 tabletas recubiertas para las concentraciones de 150 mg y 300 mg.

Envases de burbuja de cloruro de polivinilo (PVC) con reverso de aluminio, en cajillas conteniendo 30, 60, 90 y 180 (2 x 90) tabletas recubiertas para las concentraciones de 150 mg y 300 mg.

Uso y manejo

No existen requerimientos especiales para la disposición.

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

Versión

PDSv18/IPv106

Fecha

21 julio 2017

CELSENTRI y SELZENTRY son marcas comerciales del grupo de compañías Viiv Healthcare