

Celsentri®

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Comprimidos Revestidos

150 mg e 300 mg



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Celsentri®
maraviroque

APRESENTAÇÕES

Celsentri 150 mg ou 300 mg em embalagens contendo 30, 60, 90 ou 180 comprimidos revestidos.

USO ADULTO
USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **Celsentri®** 150 mg ou 300 mg contém o equivalente a 150 mg ou 300 mg de maraviroque, respectivamente. Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico anidro, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio e Opadry® II azul (álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, lecitina de soja, corante FD&C nº 2).

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Celsentri® (maraviroque), em combinação com outros medicamentos antirretrovirais, é indicado para pacientes adultos, previamente experimentados a tratamento, e infectados somente com o vírus HIV-1 CCR5-trópico detectado (ver Posologia e Modo de Usar). Esta indicação é baseada nos dados de segurança e eficácia de dois estudos duplo-cegos, controlados com placebo, com 48 semanas de duração, em pacientes experimentados a tratamento (ver Características Farmacológicas).

Tropismo

Na maioria dos casos, a falha no tratamento com maraviroque foi associada à detecção de vírus CXCR4-trópico (por ex., CXCR4 ou tropismo duplo/misto) que não foi detectado pelo teste de tropismo antes do tratamento. O vírus CXCR4-trópico foi detectado em aproximadamente 55% dos indivíduos que não obtiveram sucesso no tratamento com maraviroque na semana 48 quando comparado aos 9% dos indivíduos experientes a tratamento com falha no braço placebo. Para se investigar a provável origem deste vírus CXCR4-trópico no tratamento, uma análise clonal detalhada foi realizada em vírus de 20 indivíduos representativos (16 indivíduos no braço com maraviroque e 4 indivíduos do braço placebo) em cujos vírus CXCR4 foi detectado na falha do tratamento. Da análise das diferenças da sequência do aminoácido e dos dados de filogenética foi determinado que o vírus CXCR4-trópico nos pacientes surgiu de um reservatório não detectado no início do tratamento pelo teste de tropismo, e não de uma mutação do vírus CCR5-trópico para CXCR4-trópico previamente existente. A detecção do vírus CXCR4-trópico antes do início da terapia foi associada à redução de resposta virológica ao maraviroque. Além disso, os pacientes que falharam no tratamento com maraviroque 2 vezes ao dia com vírus CXCR4-trópico tiveram um aumento médio menor na contagem de células CD4+ do basal (+41 células/mm³) que aqueles pacientes que falharam com vírus CCR5-trópico (+162 células/mm³). O aumento médio na contagem das células CD4+ em pacientes que falharam no tratamento no braço placebo foi +7 células/mm³.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Resultados Clínicos

Estudos em Pacientes CCR5-trópicos Experimentados ao Tratamento

A eficácia clínica de **Celsentri®** (maraviroque) (em combinação com outros medicamentos antirretrovirais) nos níveis de HIV RNA e contagem de células CD4+ plasmáticas foram investigadas em dois estudos multicêntricos, pivotais, randomizados, duplo-cegos (MOTIVATE-1 e MOTIVATE-2, n=1049) em pacientes infectados com HIV-1 CCR5-trópico (como avaliado pelo teste Trofile). O endpoint primário de eficácia foi a semana 48.

Os pacientes que foram elegíveis para estes estudos tiveram exposição prévia a pelo menos 3 classes de medicamentos antirretrovirais [≥ 1 inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN), ≥ 1 inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (ITRNN), ≥ 2 inibidores de protease (IPs) e/ou enfuvirtida] ou resistência documentada a pelo menos um membro de cada classe. Os pacientes foram randomizados na razão de 2:2:1 para maraviroque 300 mg (dose equivalente) a cada 24 horas, a cada 12 horas ou placebo, em combinação com uma Terapia de Base Ottimizada (TBO) consistindo de 3 a 6 medicamentos antirretrovirais (excluindo baixa dose de ritonavir). A TBO foi selecionada com base no histórico prévio de tratamento do paciente e mensurações basais do genótipo e do fenótipo de resistência viral.

Tabela 1 - Características demográficas e iniciais dos pacientes (estudos combinados MOTIVATE-1 e MOTIVATE-2)

Características Demográficas e Iniciais	Celsentri® 300 mg a cada 12 horas + TBO n = 426	TBO isoladamente n = 209
Idade (anos) (variação, anos)	46,3 21-73	45,7 29-72
Sexo masculino	89,7%	88,5%
Raça (branca/ negra/outra)	85,2% / 12,0% / 2,8%	85,2% / 12,4% / 2,4%
Indivíduos em tratamento prévio com enfuvirtida	143 (33,6%)	60 (28,7%)
Indivíduos em tratamento com enfuvirtida como parte de TBO	182 (42,7%)	90 (43,1%)
HIV-1 RNA basal médio (\log_{10} cópias/mL)	4,9	4,9
Contagem de células CD4+ Basal Mediano (células/mm ³) (variação, células/mm ³)	166,8 (2,0-820,0)	170,8 (1,0-675,0)
Carga viral ≥ 100.000 cópias/mL na seleção	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Contagem de células CD4+ Basal ≤ 200 células/mm ³	250 (58,7%)	118 (56,5%)

Modelo de texto de bula
Celsentri comprimidos revestidos



Indivíduos com Escore de Sensibilidade Total (OOS): ^a		
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%)
Indivíduos com mutações resistentes a enfuvirtida	90 (21,2%)	44 (21,2%)
Número médio de resistência associada: ^b		
Mutações IPs	10	10
Mutações ITRNN	1	1
Mutações ITRN	6	6

^a OOS – soma do número de drogas ativas na TBO com base na informação combinada do teste de genotipagem e de fenotipagem.

^b Mutações de resistência com base nas diretrizes do IAS (*International AIDS Society*)

Tabela 2 - Resultados de eficácia na semana 48 (estudos combinados MOTIVATE-1 e MOTIVATE -2).

Resultados	Celsentri® 300 mg a cada 12 horas + TBO (n = 426)	TBO Isoladamente (n = 209)	Diferença (IC)
HIV-1 RNA Média da Alteração a partir do basal (log cópias/mL)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327, -0,783) ¹
Porcentagem de pacientes com HIV-1 RNA < 400 cópias/mL	56,1%	22,5%	34,1 (27,1;41,2) ²
Porcentagem de pacientes com HIV-1 RNA < 50 cópias/mL	45,5%	16,7%	28,8 (21,4; 36,3) ¹
Contagem de células CD4+ Alteração a partir do basal (células/µL)	122,78	59,17	63,13 (44,28, 81,99) ²

¹ Diferença de tratamento e Intervalo de Confiança (IC) de 97,5% ajustado para o estrato de randomização

² Diferença de tratamento e Intervalo de Confiança (IC) de 95% ajustado para o estrato de randomização

Celsentri® 300 mg a cada 12 horas + TBO foi superior ao TBO isoladamente em todos os subgrupos dos pacientes analisados (ver Tabela 3).

Tabela 3 - Proporção de pacientes que apresentaram < 50 cópias/mL na semana 48 por subgrupo (estudos combinados MOTIVATE-1 e MOTIVATE -2).

Subgrupos	HIV-1 RNA < 50 cópias/mL	
	Celsentri® 300 mg a cada 12 horas + TBO (n = 426)	TBO isoladamente (n = 209)
Triagem de HIV-1 RNA Basal (cópias/mL)		
< 100.000	58,4%	26,0%
≥ 100.000	34,7%	9,5%
CD4+ (células/µL)		
< 50	16,5%	2,6%
50-100	36,4%	12,0%
101-200	56,7%	21,8%
201-350	57,8%	21,0%
≥350	72,9%	38,5%
Número de ARVs ativos na TBO ¹		
0	32,7%	2,0%
1	44,5%	7,4%
2	58,2%	31,7%
≥ 3	62%	38,6%

¹ Baseado no escore de genotipagem.

A triagem do tropismo para inscrição dos indivíduos no estudo MOTIVATE foi realizado utilizando um teste de tropismo fenotípico (Trofile). Um ensaio de tropismo fenotípico mais sensível (Trofile ES-) substituiu este, e uma reanálise retrospectiva de eficácia utilizando este ensaio foi realizada em pacientes com vírus R5 trópico. Os resultados desta análise retrospectiva são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 Reanálise na semana 48 com o Teste de Tropismo Trofile ES (MOTIVATE)

Semana 48	Renálise com Trofile-ES		
	Celsentri® 300 mg a cada 12 horas + TBO (n=328)	TBO isoladamente (n=178)	Diferença (IC)
Porcentagem de pacientes com HIV-1 RNA < 400 cópias/mL	60,1%	21,9%	38,0 (30,1, 45,9) ¹
Porcentagem de pacientes com HIV-1 RNA < 50 cópias/mL	48,2%	16,3%	31,0 (22,6, 39,5) ²

¹ Diferença de tratamento e Intervalo de Confiança (IC) de 95% ajustado para o estrato de randomização

² Diferença de tratamento e Intervalo de Confiança (IC) de 97,5% ajustado para o estrato de randomização

Estudos com Pacientes com HIV-1 não CCR5-trópicos Experimentados a Tratamento

O estudo A4001029 foi um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e exploratório para determinar a segurança e eficácia de maraviroque em indivíduos infectados com vírus HIV-1 de tropismo duplo/misto ou CXCR4 trópico. Os critérios de inclusão/exclusão foram similares aos utilizados nos estudos MOTIVATE-1 e MOTIVATE-2 mencionados acima e os indivíduos foram randomizados a uma razão de 1:1:1 para maraviroque uma vez ao dia, duas vezes ao dia, ou placebo. Não se observou aumento no risco de infecção ou progressão da doença pelo HIV nos indivíduos que receberam maraviroque. O uso de maraviroque não foi associado à diminuição significativa de HIV-1 RNA quando comparado ao placebo nestes indivíduos e não se notou efeitos adversos na contagem de CD4.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

Celsentri® é uma molécula pequena, antagonista reversível da interação entre o CCR5 humano e a gp120 do HIV-1. O bloqueio desta interação previne a entrada do vírus HIV-1 CCR5-trópico nas células. O maraviroque é membro da classe terapêutica conhecida como antagonistas do correceptor CCR5. Portanto, o maraviroque liga-se seletivamente ao receptor de quimiocina humana CCR5, prevenindo a entrada do vírus HIV-1 CCR5-trópico nas células. A entrada do HIV-1 CXCR4-trópico e duplo trópico não é inibida pelo maraviroque.

Atividade antiviral em cultura celular

O ajuste do valor da EC90 sérica em 43 isolados clínicos primários de HIV-1 CCR5-trópico foi de 0,57 (0,06 – 10,7) ng/mL (fração não-ligada) sem alterações significativas entre os diferentes subtipos testados. Em cultura de células, maraviroque não apresenta atividade contra os vírus que podem utilizar o CXCR4 como correceptor de entrada (os vírus duo-trópicos e/ou CXCR4-trópicos). A atividade do maraviroque contra HIV-2 não foi avaliada. Em cultura de células, a combinação do maraviroque com ITRNs, ITRNNs, IPs ou inibidor da fusão do HIV (enfuvirtida) não se mostrou antagônica.

Resistência

Durante o uso do maraviroque, o escape viral pode ocorrer por 2 vias: seleção de vírus que utilizam o CXCR4 como correceptor de entrada (vírus CXCR4-trópicos) ou seleção de vírus que continuam a usar exclusivamente o CCR5 (vírus CCR5-trópicos).

Resistência em cultura de células

As variantes de HIV-1 com suscetibilidade reduzida ao maraviroque foram selecionadas em cultura de células, após a passagem em série de dois vírus CCR5-trópicos isolados clinicamente. Os vírus resistentes ao maraviroque permaneceram como CCR5-trópico e não houve conversão de vírus CCR5-trópico a vírus que usam o CXCR4.

Resistência fenotípica

A curva concentração resposta dos vírus resistentes ao maraviroque foi caracterizada pelas curvas que não atingiram 100% de inibição em ensaios utilizando diluições em série de maraviroque. A tradicional mudança no *fold-change* da EC50 não foi um parâmetro útil para medir a resistência fenotípica ao maraviroque, considerando que este valor permaneceu inalterado apesar da redução significativa da suscetibilidade.

Resistência genotípica

Foi observado que mutações se acumularam na glicoproteína do envelope (gp120 - proteína viral que se liga ao correceptor CCR5). Entretanto, as posições destas mutações não foram consistentes entre os diferentes isolados. Consequentemente, não se sabe a relevância destas mutações na suscetibilidade ao maraviroque em outros vírus.

Resistência cruzada

Os vírus HIV-1 isolados clínicos resistentes aos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs), inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNNs), inibidores de protease (IPs) e enfuvirtida, foram todos suscetíveis ao maraviroque em cultura de células. Os vírus resistentes ao maraviroque que surgiram em cultura de células permaneceram sensíveis ao inibidor de fusão enfuvirtida e ao inibidor de protease saquinavir.

In vivo

Ambas as rotas para resistência foram observadas em estudos clínicos de pacientes virgens e previamente experimentados a tratamento. A presença do vírus que utiliza CXCR4 na falha virológica parece originar de uma população viral pré-existente. Teste pré-tratamento para a presença desta forma de vírus pode reduzir a incidência de falha através deste mecanismo. O maraviroque ainda pode ser considerado ativo se o valor da porcentagem de inibição máxima (PIM) for $\geq 95\%$ (*Phenosense entry assay*), somente em pacientes com o vírus R5 que falharam ao tratamento. A atividade residual *in vivo* para vírus com valor de PIM $< 95\%$ não foi determinada. A resistência do vírus R5 através do aumento de EC50 não parece ser um mecanismo importante de falha.

Resistência genotípica: mutação chave (V3-loop) atualmente pode não ser sugerida devido à alta variabilidade de sequência V3 e ao pequeno número de amostras analisadas.

Pacientes previamente experimentados a tratamento: nos estudos pivotais (MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2), 7,6% dos pacientes apresentaram mudança do resultado do tropismo de CCR5-trópico para CXCR4-trópico ou tropismo duplo/misto entre a seleção e o início do tratamento (período de 4-6 semanas).

Falha terapêutica com aparecimento de vírus CXCR4

Em vigência de falha terapêutica, vírus que utilizam o CXCR4 foram detectados em aproximadamente 55% dos indivíduos que não obtiveram sucesso no tratamento com maraviroque e em 6% dos indivíduos que não obtiveram sucesso no tratamento com TBO (Terapia de Base Ottimizada) isoladamente (placebo).

Para se investigar a provável origem deste vírus que utiliza o CXCR4 que surgiu durante o tratamento, uma análise clonal detalhada foi realizada em vírus de 20 indivíduos, representativos daqueles onde foram detectados vírus CXCR4-trópicos (16 indivíduos no braço do maraviroque e 4 indivíduos no braço da TBO isoladamente). Esta análise indicou que o vírus que utiliza o CXCR4 surgiu a partir de reservatório não detectado no início do tratamento, e não a partir de mutação do vírus CCR5-trópico presente no início.

Análise do tropismo, após falha da terapia com maraviroque com vírus CXCR4 em pacientes com vírus CCR5 no início, demonstrou que a população de vírus reverte-se a CCR5-trópico em 33 de 36 pacientes com mais de 35 dias de acompanhamento. De acordo com dados

disponíveis, no momento da falha terapêutica com vírus que utiliza o CXCR4, o padrão de resistência aos outros antirretrovirais foi semelhante ao previamente observado na população de vírus CCR5-trópico.

Com isso, para a seleção do esquema de tratamento, pode-se assumir que a população de vírus não-detectável que utiliza o CXCR4 (isto é, população viral minoritária) apresenta o mesmo padrão de resistência que a população CCR5-trópica detectada.

Falha Terapêutica com permanência de vírus CCR5-trópico

Resistência fenotípica: em pacientes com vírus CCR5-trópico, no momento da falha terapêutica com maraviroque, 22 de 58 pacientes tinham vírus com sensibilidade reduzida ao mesmo. Adicionalmente, o vírus CCR5-trópico de 2 indivíduos que falharam ao tratamento tinham \geq vezes os valores de EC50 para maraviroque na falha, mas o significado disso não é claro. Nos outros pacientes não houve evidência de vírus com sensibilidade reduzida ao maraviroque conforme identificação por análise virológica exploratória no grupo representante. Este último grupo apresentou evidências de baixa exposição, em alguns casos associados com baixa adesão.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A absorção do maraviroque é variável com múltiplos picos. O pico médio da concentração plasmática de maraviroque é atingido em 2 horas (intervalo de 0,5 a 4 horas) após doses orais únicas de 300 mg do comprimido comercial administrado em voluntários sadios. A farmacocinética do maraviroque oral não é proporcional à variação da dose de 1-1200 mg. A biodisponibilidade absoluta de uma dose de 100 mg é 23% e presume-se que seja 33% com uma dose de 300 mg. O maraviroque é um substrato da glicoproteína P (bomba de efluxo). A coadministração de um comprimido de 300 mg com café da manhã rico em gordura reduziu a $C_{\text{máx}}$ e a AUC do maraviroque em 33% em voluntários sadios. Não houve restrições com relação à alimentação nos estudos que demonstraram a eficácia e a segurança do maraviroque (ver Propriedades Farmacodinâmicas). Portanto, **Celsentri®** pode ser administrado com ou sem alimentos nas doses recomendadas (ver Posologia e Modo de Usar).

Distribuição

O maraviroque se liga às proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente 76%), e demonstra afinidade moderada pela albumina e pela alfa-1 glicoproteína ácida. O volume de distribuição do maraviroque é aproximadamente 194 L.

Metabolismo

Estudos em humanos e estudos *in vitro* utilizando enzimas microsómicas hepáticas e enzimas de expressão humana demonstraram que maraviroque é metabolizado principalmente pelo sistema do citocromo P450 a metabólitos que são essencialmente inativos contra o HIV-1. Estudos *in vitro* indicam que CYP3A é a principal enzima responsável pelo metabolismo do maraviroque. Estudos *in vitro* também indicam que as enzimas polimórficas CYP2C9, CYP2D6 e CYP2C19 não contribuem significativamente para o metabolismo do maraviroque. O maraviroque é o principal componente circulante (aproximadamente 42% de radioatividade) após dose oral única de 300 mg. O metabólito circulante mais significativo em humanos é uma amina secundária (aproximadamente 22% de radioatividade) formado pela N-desalquilação. Este metabólito polar não apresenta atividade farmacológica significativa. Outros metabólitos são produtos de mono-oxidações e são componentes secundários da radioatividade plasmática.

Eliminação

Um estudo de balanço de massa/excreção foi conduzido utilizando dose única de 300 mg de maraviroque marcado com ^{14}C . Aproximadamente 20% do fármaco radiomarcado foi recuperado na urina e 76% foi recuperado nas fezes por 168 horas. O maraviroque foi o principal componente presente na urina (média de 8% da dose) e nas fezes (média de 25 % da dose). O restante foi excretado na forma de metabólitos. Após administração intravenosa (30 mg) a meia-vida de maraviroque foi 13,2 h, 22% da dose foi excretada inalterada na urina e os valores do *clearance* total e *clearance* renal foram 44,0 L/h e 10,2 L/h respectivamente.

Crianças

A farmacocinética do maraviroque em pacientes pediátricos não foi estabelecida (ver Posologia e Modo de Usar).

Idosos

Foi conduzida uma análise de população nos estudos fase I/IIa e III (16-65 anos de idade) e nenhum efeito da idade foi observado. A farmacocinética de maraviroque em pacientes com mais de 65 anos de idade não foi estabelecida (ver Posologia e Modo de Usar).

Insuficiência Renal

Um estudo comparou a farmacocinética de maraviroque 300 mg dose única em pacientes com disfunção renal grave (*clearance* de creatinina $< 30 \text{ mL/min}$, n=6) e com doença renal em estágio final (ESRD) contra voluntários saudáveis (n=6). As médias geométricas para AUC_{inf} (CV%) de maraviroque foi a seguinte: voluntários saudáveis (função renal normal) 1348,4 ng. h/mL (61%); função renal grave 4367,7 ng.h/mL (52%); ESRD (dose pós-diálise) 2677,4 ng.h/mL (40%) e ESRD (dose pré-diálise) 2805,5 ng.h/mL (45%). A $C_{\text{máx}}$ (CV%) foi 335,6 ng/mL (87%) em voluntários saudáveis (função renal normal); 801,2 ng/mL (56%) em função renal grave; 576,7 ng/mL (51%) em ESRD (dose após diálise) e 478,5 ng/mL (38%) em ESRD (dose antes da diálise). A diálise teve efeito mínimo na exposição em pacientes com ESRD. Exposições observadas em pacientes com disfunção renal grave e ESRD estavam dentro da faixa observada nos estudos com maraviroque 300 mg dose única em voluntários saudáveis com função renal normal. Portanto, nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal recebendo maraviroque sem um potente inibidor de CYP3A (ver Posologia e Modo de Usar, Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

Adicionalmente, o estudo comparou a farmacocinética de doses múltiplas de maraviroque em combinação com saquinavir/ritonavir 1000/100 mg a cada 12 horas (uma combinação de inibidor potente de CYP3A) por 7 dias em pacientes com insuficiência renal leve ($CL_{\text{cr}} > 50 \text{ e } \leq 80 \text{ mL/min}$, n=6) e insuficiência renal moderada ($CL_{\text{cr}} \geq 30 \text{ e } \leq 50 \text{ mL/min}$, n=6) contra voluntários sadios (n=6). Pacientes receberam maraviroque 150 mg em diferentes frequências de dose (voluntários sadios – cada 12 horas; insuficiência renal leve – cada 24 horas; insuficiência renal moderada – cada 48 horas). A concentração média $C_{\text{máx}}$ do maraviroque por mais de 24 horas foi de 445,1 ng/mL, 338,3 ng/mL e 223,7 ng/mL para pacientes com função renal normal, disfunção renal leve e disfunção renal moderada, respectivamente. O $C_{\text{máx}}$ de maraviroque de 24-48 horas para pacientes com insuficiência renal moderada foi baixa ($C_{\text{máx}} 32,8 \text{ ng/mL}$). Portanto, em pacientes com insuficiência renal moderada (e pela extrapolação em insuficiência renal grave) frequências de dose superiores a 24 horas podem resultar em exposição inadequada entre 24-48 horas. Em pacientes com insuficiência renal recebendo maraviroque com potente inibidor de CYP3A, é recomendada uma dose de 150 mg a cada 24 horas (ver Posologia e Modo de Usar, Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

Insuficiência Hepática

O maraviroque é metabolizado e eliminado primariamente pelo fígado. Um estudo comparou a farmacocinética de uma dose única de 300 mg de maraviroque em pacientes com disfunção hepática leve (classe A de Child-Pugh, n=8), e moderada (classe B de Child-Pugh, n=8) comparado a indivíduos saudáveis (n=8). As taxas médias geométricas para a $C_{\text{máx}}$ e a AUC_{last} foram respectivamente 11% e 25% superior para indivíduos com disfunção hepática leve, e respectivamente 32% e 46% superior para indivíduos com disfunção hepática moderada comparado a indivíduos com função hepática normal. Os efeitos da insuficiência hepática moderada podem estar subestimados devido aos dados limitados em pacientes com capacidade metabólica reduzida e *clearance* renal maior nesses indivíduos. Os resultados devem, portanto, ser interpretados com cuidado. A farmacocinética do maraviroque não foi estudada em indivíduos com disfunção hepática grave (ver Posologia e Modo de Usar e Advertências e Precauções).

Outras características dos pacientes

Raça

A análise da farmacocinética populacional dos dados combinados dos estudos fase I/IIa indica que a exposição é 26,5% maior em asiáticos (n=95) quando comparado a não-asiáticos (n=318). No entanto, estudo realizado para avaliar as diferenças entre a farmacocinética entre caucasianos (n=12) e asiáticos (n=12) não mostrou diferença entre estas duas populações. Apenas 14 indivíduos negros foram incluídos na análise farmacocinética populacional. Não é necessário ajuste da dose com relação à raça.

Sexo

A análise da farmacocinética populacional dos dados combinados dos estudos fase I/IIa indica que o sexo (mulher n=96, 23,2% da população total) não afeta as concentrações de maraviroque. Não é necessário ajuste da dose com relação ao sexo.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade na reprodução, dados não-clínicos não revelaram risco especial para humanos.

Carcinogenicidade/mutagenicidade: o maraviroque foi avaliado quanto ao potencial carcinogênico em estudo de 6 meses em camundongos transgênicos e estudo de 24 meses em ratos. Em camundongos, maraviroque não causou aumento estatisticamente significativo na incidência de qualquer tipo de tumor em exposições sistêmicas que variaram de 7 a 39 vezes em relação à exposição humana (com base na mensuração da AUC_{0-24h} do fármaco livre) da dose máxima recomendada de 300 mg a cada 12 horas. Em ratos, a administração de maraviroque resultou em adenomas da tireoide, associados com alterações adaptativas do fígado durante exposição sistêmica 21 vezes maior que a exposição humana de 300 mg a cada 12 horas. Não há indícios de potencial carcinogênico em humanos.

Toxicologia reprodutiva: o maraviroque não foi mutagênico ou genotóxico em vários ensaios *in vitro* e *in vivo*, incluindo mutação bacteriana reversa, aberrações cromossômicas em linfócitos humanos e micronúcleos na medula óssea de ratos.

O maraviroque não prejudicou o acasalamento ou a fertilidade de ratos machos e fêmeas e não afetou o esperma de ratos machos tratados com até 1000 mg/kg. Exposição a este nível de dose corresponde a 39 vezes a AUC estimada para uma dose de 300 mg a cada 12 horas. Estudos de desenvolvimento em embriões e fetos foram conduzidos em ratos e coelhos com doses de até 39 e 34 vezes a AUC para a dose de 300 mg a cada 12 horas. Estudos em animais não revelaram evidência de risco ao feto com maraviroque.

Estudos de desenvolvimento pré e pós-natal foram realizados em ratos com doses de até 27 vezes a AUC estimada para a dose de 300 mg a cada 12 horas. O único efeito na prole foi um leve aumento na atividade motora em ratos machos recebendo altas doses, tanto desmamados quanto adultos, enquanto não foi observado efeito nas fêmeas. Outros parâmetros de desenvolvimento destas proles, incluindo fertilidade e desempenho reprodutivo, não foram afetados pela administração de maraviroque.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Celsentri® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao maraviroque ou a qualquer componente da fórmula (ver Composição).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Segurança Hepática

Um aumento dos eventos adversos hepáticos com **Celsentri**® foi observado durante os estudos em pacientes com infecção por HIV experimentados a tratamento, embora não tenha ocorrido aumento das enzimas hepáticas definidas como anormalidades Grau 3/4 de ACTG (ver Reações Adversas). Foram reportados poucos casos de alterações hepatobiliares em pacientes virgens de tratamento fazendo uso de **Celsentri**®, quando comparados a efavirenz. No entanto, a incidência geral de eventos adversos hepáticos e anormalidades Grau 3/4 de ACTG nos testes de função hepática foram similares entre **Celsentri**® e efavirenz.

Foram relatados casos de hepatotoxicidade e disfunção hepática com quadro alérgico associados à **Celsentri**®.

A descontinuação de **Celsentri**® deve ser fortemente considerada em pacientes com sinais ou sintomas de hepatite aguda, em particular se houver suspeita de estar relacionada com hipersensibilidade a medicamentos ou com aumento nas transaminases hepáticas combinado com rash ou outros sintomas sistêmicos de potencial hipersensibilidade (p. ex. rash com prurido, eosinofilia ou IgE elevado).

Uma vez que existem poucos dados em pacientes coinfetados com hepatite B/C, deve-se ter cautela ao prescrever e monitorar o tratamento com **Celsentri**®. Nos casos de terapia antiviral concomitante para hepatite B e/ou C, verifique também a bula destes medicamentos.

Pacientes com disfunção hepática pré-existente, inclusive hepatite crônica ativa, podem apresentar aumento na frequência de anormalidades da função hepática durante o tratamento antirretroviral combinado e devem ser monitorados de acordo com a prática padrão.

A segurança e eficácia de **Celsentri**® não foram especificamente estudadas em pacientes com distúrbios hepáticos de base significativos.

Portanto, uma vez que há experiência limitada em pacientes com função hepática reduzida, **Celsentri**® deve ser utilizado com cautela nesta população (ver Posologia e Modo de Usar e Farmacocinética, em Características Farmacológicas).

Reações cutâneas e hipersensibilidade graves

Foram relatadas reações de hipersensibilidade, incluindo eventos graves e potencialmente fatais em pacientes fazendo uso de **Celsentri**® e, na maioria dos casos, de **Celsentri**® combinado a outros fármacos associados a esses eventos.

Estas reações foram caracterizadas por sintomas como rash cutâneo, sintomas orgânicos e, em alguns casos, disfunção orgânica e falência hepática. Casos de Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (TEN) e rash com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) têm sido relatados (ver Reações Adversas).

Celsentri® ou outros fármacos suspeitos devem ser imediatamente descontinuados se os sinais ou sintomas cutâneos graves ou reações de hipersensibilidade se desenvolverem. Um atraso na interrupção do tratamento após o aparecimento de rash cutâneo pode resultar em reações

fatais. O quadro clínico do paciente, incluindo o controle das aminotransferases hepáticas, deve ser monitorado e o tratamento adequado, iniciado.

Segurança Cardiovascular

Utilizar com cautela em pacientes com risco aumentado de eventos cardiovasculares. Dez pacientes (1,2%) que receberam **Celsentri®** apresentaram eventos cardiovasculares que podem estar relacionados a doenças cardíacas coronarianas incluindo isquemia miocárdica e/ou infarto durante os estudos de fase III em pacientes CCR5-trópicos experimentados a tratamento [seis pacientes (1,4%) no grupo de **Celsentri®** a cada 24 horas e quatro pacientes (0,9%) no grupo de **Celsentri®** a cada 12 horas)].

Nenhum paciente que recebeu placebo apresentou tais eventos. Estes pacientes geralmente apresentavam doença cardíaca ou fatores de risco cardíaco antes da administração de **Celsentri®**, e a contribuição relativa de **Celsentri®** para esses eventos não é conhecida.

Na fase IIb/III do estudo em pacientes virgens em tratamento, três pacientes (0,8%) que receberam **Celsentri®** tiveram eventos adversos relacionados à doença isquêmica do coração e cinco pacientes (1,4%) que receberam efavirenz, tiveram tais eventos (exposição total de 506 e 508 pacientes por ano de maraviroque e efavirenz, respectivamente).

Hipotensão Postural

Em estudos com voluntários sadios, a administração de **Celsentri®** em doses maiores que as doses recomendadas, foi observada hipotensão postural sintomática em uma frequência maior do que com placebo. Deve-se ter cautela quando **Celsentri®** for administrado em pacientes com insuficiência renal grave, com histórico e/ou fatores de risco de hipotensão postural ou pacientes fazendo uso concomitante de medicamentos conhecidos por reduzir a pressão sanguínea.

Pacientes com insuficiência renal grave e tratados com inibidores potentes da CYP3A4 ou com *booster* de inibidores da protease (IP) podem apresentar um risco aumentado de hipotensão postural devido a um aumento da concentração de maraviroque (ver Posologia e Modo de Usar, Interações e Farmacocinética, em Características Farmacológicas).

Pacientes com comorbidades cardiovasculares podem apresentar um risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares desencadeados pela hipotensão postural.

Insuficiência Renal

Um estudo avaliou a farmacocinética e a segurança de **Celsentri®** em pacientes com diferentes graus de disfunção renal e comparou com voluntários sadios. Neste estudo, reduções transitórias na média do *clearance* de creatinina (CLcr) foram observadas em pacientes com disfunção renal de leve a moderada bem como em voluntários sadios recebendo **Celsentri®** 150 mg (Frequência de dose dos pacientes: saudáveis – a cada 12 horas; disfunção renal leve- a cada 24 horas; disfunção moderada – a cada 48 horas) e saquinavir/ritonavir 1000/100 mg duas vezes ao dia (BID) que foi resolvida com a dose continuada. Não houve relação entre redução no CLcr médio e a média basal sérica de creatinina. No geral, **Celsentri®** foi bem tolerado nos estudos, com mais eventos adversos (a maioria leve) reportados em pacientes com disfunção renal leve e moderada, recebendo **Celsentri®** e saquinavir/ritonavir.

A tabela 6 mostra a diretriz para ajuste de dose e/ou intervalo para pacientes com insuficiência renal com ou sem coadministração de inibidores potentes de CYP3A4

(ver Posologia e Modo de Usar, Interações Medicamentosas e Farmacocinética, em Características Farmacológicas).

Síndrome da Reconstituição Imunológica

Em pacientes infectados com HIV com deficiência imune grave no momento do início da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), uma reação inflamatória a patógenos oportunistas latentes ou assintomáticos pode aparecer e causar condições clínicas graves ou agravamento dos sintomas previamente existentes. Tipicamente, tais reações foram observadas dentro das primeiras semanas ou meses após o início da HAART. Exemplos relevantes são retinite por citomegalovírus, infecções por micobactérias generalizadas e/ou localizadas e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (conhecida antigamente como *Pneumocystis carini*). Qualquer sintoma inflamatório deve ser avaliado e o tratamento deve ser iniciado quando necessário. Distúrbios autoimunes (tais como Doença de Graves, polimiosite e síndrome de Guillain-Barré) também foram relatados por ocorrerem na reconstituição imunológica. No entanto, o tempo de início é variável e pode ocorrer vários meses após o início do tratamento. Algumas vezes, podem ter uma apresentação atípica.

Tropismo

Celsentri® deve ser administrado como parte do regime antirretroviral combinado. **Celsentri®** deve ser combinado da forma mais otimizada possível com outros antirretrovirais aos quais o vírus seja sensível (ver Farmacodinâmica, em Características Farmacológicas).

Celsentri® deve ser utilizado apenas quando o vírus HIV-1 CCR-5 trópico é detectado (isto é, quando vírus CXCR4-trópicos ou com tropismo duplo/misto não são detectados) conforme determinado por um método de detecção validado e sensível (ver Indicações, Posologia e Modo de Usar e Farmacodinâmica, em Características Farmacológicas). O tropismo viral não pode ser previsto pelo histórico de tratamento ou análise de amostras armazenadas. Somente uma amostra atual do paciente pode ser utilizada para avaliar o tropismo viral.

Mudanças no tropismo viral ocorrem ao longo do tempo em pacientes infectados pelo HIV-1. Por esta razão, é necessário iniciar o tratamento logo após a obtenção do resultado do teste de tropismo.

Ajuste de Dose

Os médicos devem assegurar que sejam realizados ajustes apropriados na dose de **Celsentri®** quando administrado concomitantemente com inibidores e/ou induidores do CYP3A4, uma vez que as concentrações e seus efeitos terapêuticos podem ser afetados (ver Posologia e Modo de Usar e Interações Medicamentosas). Consulte também as bulas dos outros medicamentos utilizados em combinação a **Celsentri®**.

Informações para os Pacientes

Os pacientes devem ser informados que as terapias antirretrovirais, incluindo **Celsentri®**, não demonstraram prevenir o risco de transmissão do HIV para os outros através de contato sexual ou contaminação sanguínea. Eles devem continuar a usar as precauções apropriadas. Os pacientes também devem ser informados que **Celsentri®** não é uma cura para infecção por HIV-1.

Risco Potencial de Infecção

Celsentri® antagoniza o correceptor CCR5 localizado em algumas células do sistema imunológico, e por este motivo pode aumentar potencialmente o risco de desenvolver infecções. A incidência geral e gravidade da infecção, bem como das infecções categoria C definidoras de AIDS, foi comparável nos grupos de tratamento durante os estudos de fase III de **Celsentri®**. Embora houvesse uma taxa mais alta de certas infecções do trato respiratório superior relatado no braço **Celsentri®** comparada ao placebo (20,0% *versus* 11,5%), a taxa de pneumonia foi mais baixa (2,1 % *vs* 4,8%) em pacientes recebendo **Celsentri®**. Incidência mais alta de infecções por Herpes vírus (11,4 por

Modelo de texto de bula

Celsentri comprimidos revestidos



100 pacientes-ano) também foi relatada no braço do **Celsentri®** quando ajustada para exposição comparada ao placebo (8.2 por 100 pacientes-ano). Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto ao aparecimento de infecções quando estiverem recebendo **Celsentri®**.

Risco Potencial de Malignidade

Por enquanto nenhum aumento na incidência de malignidades foi observado com **Celsentri®**. Dado o mecanismo de ação do medicamento, a vigilância imunológica pode ser afetada e provocar um aumento do risco da malignidade. Seguimento de longo prazo é necessário para que este risco seja melhor avaliado.

Uso durante a Gravidez e Lactação

Fertilidade:

Não dá dados disponíveis sobre os efeitos de **Celsentri®** na fertilidade humana. Em ratos, não foram observados eventos adversos na fertilidade feminina ou masculina (ver Dados de Segurança Pré-Clínicos, em Características Farmacológicas).

Gravidez:

Nenhum dado clínico significativo sobre a exposição durante a gravidez está disponível. Os estudos em animais não indicaram qualquer efeito prejudicial direto ou indireto com relação a gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver Dados de Segurança Pré-Clínicos, em Características Farmacológicas). **Celsentri®** deve ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício justificar o risco potencial ao feto.

Categoria D de risco na gravidez

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação:

Estudos em ratas lactantes indicaram que maraviroque é extensivamente excretado no leite das ratas. Não se sabe se maraviroque é excretado no leite humano. As mães devem ser instruídas a não amamentar caso estejam recebendo **Celsentri®** devido ao potencial de transmissão do HIV e qualquer efeito indesejado possível durante a amamentação do lactente.

Efeitos na Habilidade de Dirigir ou Operar Máquinas

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos de **Celsentri®** na habilidade de realizar tarefas que requerem julgamento e habilidades motoras ou cognitivas. Entretanto, os pacientes devem ser informados sobre a possível ocorrência de sintomas relacionados a hipotensão postural como tontura. Se afetados, eles devem evitar tarefas potencialmente perigosas, tais como dirigir ou operar máquinas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Ver Posologia e Modo de Usar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O maraviroque é substrato do citocromo P450 CYP3A4. A administração concomitante de **Celsentri®** (maraviroque) com medicamentos que induzem o CYP3A4 pode reduzir as concentrações de maraviroque e reduzir seus efeitos terapêuticos. A administração concomitante de **Celsentri®** com medicamentos que inibem o CYP3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de maraviroque. O ajuste de dose de **Celsentri®** é recomendado quando este é administrado com inibidores e/ou induktores do CYP3A4 concomitantemente. Os detalhes adicionais da administração concomitante com outros medicamentos são apresentados a seguir (ver Tabela 5, Advertências e Precauções e Tabela 6).

Estudos com sistemas enzimáticos recombinantes e microsomas hepáticos humanos demonstraram que maraviroque não inibe qualquer uma das enzimas P450 importantes em concentrações clinicamente relevantes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4). O maraviroque não apresenta efeito clinicamente relevante na farmacocinética do midazolam, dos contraceptivos orais etinilestradiol e levonogestrel, ou na taxa do 6β-hidroxicortisol/cortisol na urina, sugerindo que não há inibição ou indução do CYP3A4 *in vivo*. Apesar da falta de inibição *in vitro* de CYP2D6, **Celsentri®** causou um aumento na variação metabólica da debrisoquina com 600 mg a cada 24 horas, embora não com 300 mg a cada 12 horas. Portanto, em alta exposição ao maraviroque, inibição potencial do CYP2D6 não pode ser excluída. Com base nos dados *in vitro* e nos dados clínicos, o potencial de maraviroque em afetar a farmacocinética de medicamentos coadministrados é baixo.

O *clearance* renal é estimado em aproximadamente 23% do *clearance* total do maraviroque quando **Celsentri®** é administrado sem inibidores do CYP3A. Uma vez que os processos ativos e passivos estão envolvidos, existe o potencial de competição para eliminação com outras substâncias ativas eliminadas por via renal. No entanto, a coadministração de **Celsentri®** com tenofovir (substrato para eliminação renal) e co-trimoxazol (contém trimetoprima, um inibidor de transporte de cátion renal), não demonstrou efeito na farmacocinética do maraviroque. Além disso, a coadministração de **Celsentri®** com a lamivudina/zidovudina não demonstrou efeito de maraviroque na farmacocinética da lamivudina (excretada principalmente por via renal) ou da zidovudina (metabolismo não P450 e *clearance* renal). O maraviroque inibe a glicoproteína-P *in vitro* (o IC50 é 183 µM). No entanto, o maraviroque não afeta significativamente a farmacocinética da digoxina *in vivo*, sugerindo que este não inibe ou induz a atividade da glicoproteína -P.

Tabela 5 - Interações com outros medicamentos e doses recomendadas de Celsentri®

Medicamentos por classe terapêutica (dose de maraviroque utilizada no estudo)	Efeitos nos níveis do fármaco Razão da média geométrica (90% IC) se não determinada de outra forma	Recomendações considerando a coadministração
ANTI-INFECTIVOS		
Antirretrovirais		
Inibidores de Transcriptase Reserva Análogos de Nucleosídeos (ITRNs)		
lamivudina 150 mg a cada 12 horas (maraviroque 300 mg a cada 12 horas)	lamivudina AUC ₁₂ : ↔ 1,13 (0,98; 1,32) lamivudina C _{máx} : ↔ 1,16 (0,88; 1,54) Concentrações de Celsentri® não mensuradas, nenhum efeito é esperado.	Celsentri® 300 mg a cada 12 horas ^{1,0} Nenhuma interação significativa verificada/esperada com ITRNs.
tenofovir 300 mg a cada 24 horas	Celsentri® AUC ₁₂ : ↔ 1,03 (0,98; 1,09)	

Modelo de texto de bula

Celsentri comprimidos revestidos



(maraviroque 300 mg a cada 12 horas)	Celsentri® $\text{C}_{\text{máx}}$: \leftrightarrow 1,03 (0,90; 1,19) Concentrações de tenofovir não mensuradas, nenhum efeito é esperado.	
zidovudina 300 mg a cada 12 horas (maraviroque 300 mg a cada 12 horas)	zidovudina AUC_{12} : \leftrightarrow 0,98 (0,79; 1,22) zidovudina $\text{C}_{\text{máx}}$: \leftrightarrow 0,92 (0,68; 1,24) Concentrações de Celsentri® não mensuradas, nenhum efeito é esperado.	
Inibidores da Integrase		
elvitegravir/ritonavir 150 mg/100 mg a cada 24 horas (maraviroque 150 mg a cada 12 horas)	Celsentri® AUC_{12} : \uparrow 2,86 (2,33; 3,51) Celsentri® $\text{C}_{\text{máx}}$: \uparrow 2,15 (1,71; 2,69) Celsentri® C_{12} : \uparrow 4,23 (3,47; 5,16) elvitegravir AUC_{24} : \leftrightarrow 1,07 (0,96; 1,18) elvitegravir $\text{C}_{\text{máx}}$: \leftrightarrow 1,01 (0,89; 1,15) elvitegravir C_{24} : \leftrightarrow 1,09 (0,95; 1,26)	Celsentri® 150 mg a cada 12 horas quando coadministrado com <i>booster</i> de elvitegravir.
raltegravir 400 mg a cada 12 horas (maraviroque 300 mg a cada 12 horas)	Celsentri® AUC_{12} : \downarrow 0,86 (0,80; 0,92) Celsentri® $\text{C}_{\text{máx}}$: \downarrow 0,79 (0,67; 0,94) raltegravir AUC_{12} : \downarrow 0,63 (0,44; 0,90) raltegravir $\text{C}_{\text{máx}}$: \leftrightarrow 0,67 (0,41; 1,08) raltegravir C_{12} : \downarrow 0,72 (0,58; 0,90)	Celsentri® 300 mg a cada 12 horas ¹ . Nenhuma interação clinicamente significativa verificada.
Inibidores de Transcriptase Reserva Não-Análogos de Nucleosídeos (ITRNNs)		
efavirenz 600 mg a cada 24 horas (maraviroque 100 mg a cada 12 horas)	Celsentri® AUC_{12} : \downarrow 0,55 (0,49; 0,62) Celsentri® $\text{C}_{\text{máx}}$: \downarrow 0,49 (0,38; 0,63) Concentrações de efavirenz não mensuradas, nenhum efeito é esperado.	Celsentri® 600 mg a cada 12 horas quando coadministrado com efavirenz na ausência de um inibidor potente da CYP3A. Para combinação de efavirenz + IP, veja as recomendações separadas a seguir.
etravirina 200 mg a cada 12 horas (maraviroque 300 mg a cada 12 horas)	Celsentri® AUC_{12} : \downarrow 0,47 (0,38; 0,58) Celsentri® $\text{C}_{\text{máx}}$: \downarrow 0,40 (0,28; 0,57) etravirina AUC_{12} : \leftrightarrow 1,06 (0,99; 1,14) etravirina $\text{C}_{\text{máx}}$: \leftrightarrow 1,05 (0,95; 1,17) etravirina C_{12} : \leftrightarrow 1,08 (0,98; 1,19)	Celsentri® 600 mg a cada 12 horas quando coadministrado com etravirina na ausência de um inibidor potente da CYP3A. Para combinação de etravirina + IP, veja a seguir.
nevirapina 200 mg a cada 12 horas (maraviroque 300 mg a cada 24 horas)	Celsentri® AUC_{12} : \leftrightarrow comparado com controles históricos Celsentri® $\text{C}_{\text{máx}}$: \uparrow comparado com controles históricos Concentrações de nevirapina não mensuradas, nenhum efeito é esperado.	Celsentri® 300 mg a cada 12 horas ¹
delavirdina	Estão disponíveis dados limitados de coadministração com a delavirdina. A delavirdina é um inibidor potente do CYP3A. A análise populacional da farmacocinética nos estudos de fase III sugere a redução da dose de Celsentri® quando coadministrado com delavirdina proporcionando a exposição apropriada de Celsentri®	Celsentri® 150 mg a cada 12 horas ¹
Inibidores de Protease de HCV		
boceprevir 800 mg a cada 8 horas (maraviroque 150 mg a cada 12 horas)	Celsentri® AUC_{12} \uparrow 3,02 (2,53; 3,59) Celsentri® $\text{C}_{\text{máx}}$: \uparrow 3,33 (2,54; 4,36) Celsentri® C_{12} : \uparrow 2,78 (2,40-3,23) Concentrações de boceprevir foram consistentes com os dados históricos.	Celsentri® 150 mg a cada 12 horas quando coadministrado com boceprevir
telaprevir 750 mg a cada 8 horas (maraviroque 150 mg a cada 12 horas)	Celsentri® AUC_{12} \uparrow 9,49 (7,94; 11,34) Celsentri® $\text{C}_{\text{máx}}$: \uparrow 7,81 (5,92; 10,32) Celsentri® C_{12} : \uparrow 10,17 (8,73-11,85) Concentrações de telaprevir foram consistentes com os dados históricos.	Celsentri® 150 mg a cada 12 horas quando coadministrado com telaprevir
Inibidores de Protease (IPs)		
atazanavir 400 mg a cada 24 horas (maraviroque 300 mg a cada 12 horas)	Celsentri® AUC_{12} : \uparrow 3,57 (3,30; 3,87) Celsentri® $\text{C}_{\text{máx}}$: \uparrow 2,09 (1,31; 4,19) Concentrações de atazanavir não mensuradas, nenhum efeito é esperado.	Celsentri® 150 mg a cada 12 horas quando coadministrado com ou sem <i>booster</i> IP; exceto em combinação com tipranavir/ritonavir (ver as recomendações separadas para tipranavir/ritonavir a seguir)
nelfinavir	Estão disponíveis dados limitados de coadministração com o nelfinavir. O nelfinavir é um inibidor potente do CYP3A e espera-se que aumente as concentrações de Celsentri® .	Celsentri® 150 mg a cada 12 horas não mostrou ter efeito clínico significativo nos níveis de exposição aos IP.
indinavir	Estão disponíveis dados limitados de coadministração com o indinavir. O indinavir é um inibidor potente da CYP3A. A análise populacional da farmacocinética	

Modelo de texto de bula

Celsentri comprimidos revestidos



	<p>nos estudos da fase III sugere a redução da dose de Celsentri® quando coadministrado com indinavir proporcionando a exposição apropriada de Celsentri®.</p>	
atazanavir/ritonavir 300 mg / 100 mg, a cada 24 horas (maraviroque 300 mg a cada 12 horas)	<p>Celsentri® AUC₁₂: ↑ 4,88 (3,28; 6,49) Celsentri® C_{máx}: ↑ 2,67 (1,72; 2,55) Concentrações de atazanavir/ritonavir não mensuradas, nenhum efeito é esperado.</p>	
lopinavir/ritonavir 400 mg / 100 mg a cada 12 horas (maraviroque 100 mg a cada 12 horas)	<p>Celsentri® AUC₁₂: ↑ 3,95 (3,43; 4,56) Celsentri® C_{máx}: ↑ 1,97 (1,66; 2,34) Concentrações de lopinavir/ritonavir não mensuradas, nenhum efeito é esperado.</p>	
saquinavir/ritonavir 1000 mg / 100 mg a cada 12 horas (maraviroque 100 mg a cada 12 horas)	<p>Celsentri® AUC₁₂: ↑ 9,77 (7,87; 12,1) Celsentri® C_{máx}: ↑ 4,78 (3,41; 6,71) Concentrações de saquinavir/ritonavir não mensuradas, nenhum efeito é esperado.</p>	
darunavir/ritonavir 600 mg / 100 mg a cada 12 horas (maraviroque 150 mg a cada 12 horas)	<p>Celsentri® AUC₁₂: ↑ 4,05 (2,94; 5,59) Celsentri® C_{máx}: ↑ 2,29 (1,46; 3,59) Concentrações de darunavir/ritonavir foram consistentes com os dados históricos.</p>	
fosamprenavir/ritonavir 700 mg / 100 mg a cada 12 horas (maraviroque 300 mg a cada 12 horas)	<p>Celsentri® AUC₁₂: ↑ 2,49 (2,19; 2,82) Celsentri® C_{máx}: ↑ 1,52 (1,27; 1,82) Celsentri® C₁₂: ↑ 4,74 (4,03; 5,57)</p> <p>amprenavir AUC₁₂: ↓ 0,65 (0,59; 0,71) amprenavir C_{máx}: ↓ 0,66 (0,59; 0,75) amprenavir C₁₂: ↓ 0,64 (0,57; 0,73)</p> <p>ritonavir AUC₁₂: ↓ 0,66 (0,58; 0,76) ritonavir C_{máx}: ↓ 0,61 (0,50; 0,73) ritonavir C₁₂: ↔ 0,86 (0,14; 5,28)</p> <p>Celsentri® AUC₂₄: ↑ 2,26 (1,99; 2,58) Celsentri® C_{máx}: ↑ 1,45 (1,20; 1,74) Celsentri® C₂₄: ↑ 1,80 (1,53; 2,13)</p> <p>amprenavir AUC₂₄: ↓ 0,70 (0,64; 0,77) amprenavir C_{máx}: ↓ 0,71 (0,62; 0,80) amprenavir C₂₄: ↓ 0,85 (0,75; 0,97)</p> <p>ritonavir AUC₂₄: ↓ 0,70 (0,61; 0,80) ritonavir C_{máx}: ↓ 0,69 (0,57; 0,84) ritonavir C₂₄: ↔ 2,66 (0,41; 17,23)</p>	
tipranavir/ritonavir 500 mg / 200 mg a cada 12 horas (maraviroque 150 mg a cada 12 horas)	<p>Celsentri® AUC₁₂: ↔ 1,02 (0,85; 1,23) Celsentri® C_{máx}: ↔ 0,86 (0,61; 1,21) Concentrações de tipranavir/ritonavir foram consistentes com os dados históricos</p>	Celsentri® 300 mg a cada 12 horas ¹ .
ITRNNs + IP		
efavirenz 600 mg a cada 24 horas + lopinavir/ritonavir 400 mg / 100 mg a cada 12 horas (maraviroque 300 mg a cada 12 horas)	<p>Celsentri® AUC₁₂: ↑ 2,53 (2,24; 2,87) Celsentri® C_{máx}: ↑ 1,25 (1,01; 1,55) Concentrações de efavirenz, lopinavir/ritonavir não mensuradas, nenhum efeito é esperado.</p>	
efavirenz 600 mg a cada 24 horas + saquinavir/ritonavir 1000 mg / 100 mg a cada 12 horas (maraviroque 100 mg a cada 12 horas)	<p>Celsentri® AUC₁₂: ↑ 5,00 (4,26; 5,87) Celsentri® C_{máx}: ↑ 2,26 (1,64; 3,11) Concentrações de efavirenz, saquinavir/ritonavir não mensuradas, nenhum efeito é esperado.</p>	Celsentri® 150 mg a cada 12 horas quando coadministrado com efavirenz ou etravirina e um IP (exceto fosamprenavir/ritonavir onde a dose deve ser de 300 mg a cada 12 horas ou tipranavir/ritonavir onde a dose deve ser de 600 mg a cada 12 horas).
efavirenz e atazanavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir	<p>Não estudado. Baseado na extensão da inibição pelo atazanavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir na ausência de efavirenz, espera-se um aumento da exposição.</p>	
etravirina e darunavir/ritonavir (maraviroque 150 mg a cada 12 horas)	<p>Celsentri® AUC₁₂: ↑ 3,10 (2,57; 3,74) Celsentri® C_{máx}: ↑ 1,77 (1,20; 2,60)</p> <p>etravirina AUC₁₂: ↔ 1,00 (0,86, 1,15) etravirina C_{máx}: ↔ 1,08 (0,98, 1,20) etravirina C₁₂: ↓ 0,81 (0,65, 1,01)</p>	

Modelo de texto de bula

Celsentri comprimidos revestidos



	<p>darunavir AUC₁₂: ↓ 0,86 (0,76, 0,96) darunavir C_{máx}: ↔ 0,96 (0,84, 1,10) darunavir C₁₂: ↓ 0,77 (0,69, 0,85)</p> <p>ritonavir AUC₁₂: ↔ 0,93 (0,75, 1,16) ritonavir C_{máx}: ↔ 1,02 (0,80, 1,30) ritonavir C₁₂: ↓ 0,74 (0,63, 0,86)</p>	
etravirina e lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir	Não estudado. É esperado um aumento na exposição baseado na extensa inibição pelo lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir na ausência da etravirina.	
Antibióticos		
sulfametoxazol/trimetropim 800 / 160 mg a cada 12 horas (maraviroque 300 mg a cada 12 horas)	<p>Celsentri® AUC₁₂: ↔ 1,11 (1,01; 1,21) Celsentri® C_{máx}: ↔ 1,19 (1,04; 1,37)</p> <p>Concentrações de sulfametoxazol/trimetropim não mensuradas, nenhum efeito é esperado.</p>	Celsentri® 300 mg a cada 12 horas ¹ .
rifampicina 600 mg a cada 24 horas (maraviroque 100 mg a cada 12 horas)	<p>Celsentri® AUC₁₂: ↓ 0,37 (0,33; 0,41) Celsentri® C_{máx}: ↓ 0,34 (0,26; 0,43)</p> <p>Concentrações de rifampicina não mensuradas, nenhum efeito é esperado.</p>	Celsentri® 600 mg a cada 12 horas quando coadministrado com rifampicina na ausência de um potente inibidor da CYP3A. Este ajuste de dose não foi estudado em pacientes com HIV..
rifabutina + IP	Não estudado. A rifabutina é considerada um indutor mais fraco que a rifampicina. Quando se combina a rifabutina com inibidores da protease que são inibidores potentes da CYP3A, é esperado um efeito de inibição em rede no Celsentri® .	Celsentri® 150 mg a cada 12 horas quando coadministrado com rifabutina e um IP (exceto tipranavir/ritonavir onde a dose deve ser 300 mg a cada 12 horas).
claritromicina, telitromicina	Não estudado, no entanto ambos são inibidores potentes do CYP3A e espera-se que aumentem as concentrações de Celsentri® .	Celsentri® 150 mg a cada 12 horas
Antifúngicos		
cetoconazol 400 mg a cada 24 horas (Celsentri® 100 mg a cada 12 horas)	<p>Celsentri® AUC₁₂: ↑ 5,00 (3,98; 6,29) Celsentri® C_{máx}: ↑ 3,38 (2,38; 4,78)</p> <p>Concentrações de cetoconazol não mensuradas, nenhum efeito é esperado.</p>	Celsentri® 150 mg a cada 12 horas.
itraconazol	Não estudado. O itraconazol é um inibidor potente do CYP3A e espera-se que aumente a exposição de Celsentri® .	Celsentri® 150 mg a cada 12 horas .
fluconazol	O fluconazol é considerado um inibidor moderado do CYP3A. A análise populacional da farmacocinética sugere que não é necessário um ajuste de dose de Celsentri® .	Celsentri® 300 mg a cada 12 horas ¹ Não são esperadas interações clinicamente significativas com o fluconazol.
Antivirais		
Medicamentos contra Hepatite C	O interferon peguilado e a ribavirina não foram estudados, nenhuma interação é esperada.	Celsentri® 300 mg a cada 12 horas ¹ .
Uso abusivo de medicamentos		
metadona	Não estudado, nenhuma interação é esperada.	Celsentri® 300 mg a cada 12 horas ¹
buprenorfina	Não estudado, nenhuma interação é esperada.	Celsentri® 300 mg a cada 12 horas ¹
Medicamentos redutores de lipídios		
estatinas	Não estudado, nenhuma interação é esperada.	Celsentri® 300 mg a cada 12 horas ¹
Antiarrítmicos		
digoxina 0,25 mg dose única (maraviroque 300 mg a cada 12 horas)	<p>digoxina AUC_t: ↔ 1,00 digoxina C_{máx}: ↔ 1,04</p> <p>Concentrações de Celsentri® não mensuradas, nenhuma interação é esperada.</p>	Celsentri® 300 mg a cada 12 horas ¹
Contraceptivos orais		
etinilestradiol 30 µg a cada 24 horas (maraviroque 100 mg a cada 12 horas)	<p>etinilestradiol AUC₁₂: ↔ 1,00 (0,95; 1,05) etinilestradiol C_{máx}: ↔ 0,99 (0,91; 1,06)</p> <p>Concentrações de Celsentri® não mensuradas, nenhuma interação é esperada.</p>	Celsentri® 300 mg a cada 12 horas ¹
levonorgestrel 150 µg a cada 24 horas (maraviroque 100 mg a cada 12 horas)	<p>levonorgestrel AUC₁₂: ↔ 0,98 (0,92; 1,04) levonorgestrel C_{máx}: ↔ 1,01 (0,93; 1,08)</p>	Celsentri® 300 mg a cada 12 horas ¹

Modelo de texto de bula
Celsentri comprimidos revestidos



	Concentrações de Celsentri® não mensuradas, nenhuma interação é esperada.	
Benzodiazepínicos		
midazolam 7,5 mg dose única (maraviroque 300 mg a cada 12 horas)	midazolam AUC: ↔ 1,18 (1,04; 1,34) midazolam C _{max} : ↔ 1,21 (0,92; 1,60) Concentrações de Celsentri® não mensuradas, nenhuma interação é esperada.	Celsentri® 300 mg a cada 12 horas ¹
Fitoterápicos		
Erva-de-São-João	Na coadministração de Celsentri® e Erva-de-São-João espera-se uma diminuição substancial das concentrações de maraviroque e pode resultar em níveis subótimos e levar à perda da resposta virológica e possível resistência ao maraviroque.	O uso concomitante de Celsentri® e Erva-de-São-João (<i>Hypericum perforatum</i>) ou produtos contendo Erva-de-São-João não é recomendado.

¹se coadministrado com um potente inibidor e/ou induzor da CYP3A, a dose de Celsentri® deve ser de acordo com a Tabela 5

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Celsentri® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da umidade e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Comprimidos revestidos ovais, biconvexos e azuis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Celsentri® deve ser iniciado por um médico com experiência na condução do tratamento da infecção por HIV.

Os seguintes pontos devem ser considerados ao iniciar o tratamento com Celsentri®:

- O teste de tropismo, o teste de resistência e o histórico do paciente devem direcionar o uso de Celsentri® (ver Advertências e Precauções).
- O uso de Celsentri® não é recomendado a pacientes CXCR4-trópicos ou com tropismo duplo/misto, uma vez que sua eficácia neste grupo de pacientes não foi demonstrada nos estudos de fase 2.
- Mudanças no tropismo podem ocorrer ao longo da infecção por HIV, portanto recomenda-se que a terapia com Celsentri® seja iniciada em curto espaço de tempo após a determinação do tropismo.
- A segurança e a eficácia de Celsentri® não foram estabelecidas em pacientes adultos virgens de tratamento.
- Não há estudos demonstrando o efeito de Celsentri® na progressão clínica de HIV-1.

Adultos: Como o maraviroque é um substrato para o CYP3A4 e para a Gp-P, espera-se que seja afetado por medicamentos que inibam ou induzem estas vias.

A dose padrão recomendada de Celsentri® é de 150 mg, 300 mg ou 600 mg a cada 12 horas, dependendo das interações com outros medicamentos administrados concomitantemente (ver Tabela 6 e Interações Medicamentosas).

Celsentri® pode ser administrado com ou sem alimentos.

Tabela 6 - Posologia Recomendada

Medicações Concomitantes	Dose Recomendada de Celsentri®
Inibidores potentes da CYP3A (com ou sem induzor da CYP3A): inibidores de protease (exceto tipranavir/ritonavir) delavirdina cetocaconazol, itraconazol, claritromicina, outros inibidores potente da CYP3A (nefazodona, telitromicina)	150 mg a cada 12 horas
Indutores potentes da CYP3A (sem inibidor potente da CYP3A) incluindo: ▪ efavirenz ▪ rifampicina ▪ etravirina ▪ carbamazepina, fenobarbital e fenitoína	600 mg a cada 12 horas
Outros medicamentos concomitantes, incluindo tipranavir/ritonavir, nevirapina, raltegravir, todos ITRNs e enfuvirtida	300 mg a cada 12 horas

Crianças: a segurança e a eficácia de Celsentri® em pacientes pediátricos não foram estabelecidas, portanto, o uso em crianças não é recomendado (ver Farmacocinética, em Características Farmacológicas).

Idosos: existe uma experiência limitada em pacientes acima de 65 anos de idade, portanto, deve-se ter cautela quando administrar Celsentri® a pacientes idosos (ver Farmacocinética em Características Farmacológicas).

Insuficiência Renal: é recomendado ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal que estejam utilizando inibidores potentes do CYP3A4, tais como:

Modelo de texto de bula

Celsentri comprimidos revestidos



- inibidores da protease (exceto tipranavir/ritonavir)
- delavirdina
- cetoconazol, itraconazol, claritromicina, nefazodona, telitromicina

Além disso, os pacientes com *clearance* de creatinina menor que 50 mL/min devem receber maraviroque e um inibidor da CYP3A4 apenas se o benefício justificar o risco, e os eventos adversos devem ser monitorados (ver Advertências e Precauções e Características Farmacológicas).

Celsentri® deve ser usado com precaução em pacientes com insuficiência renal grave ($CLcr < 30\text{mL/min}$) que estão recebendo inibidores potentes da CYP3A4 (ver Advertências e Precauções e Características Farmacológicas).

O intervalo de dose de **Celsentri®** pode ser modificado em pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina [$CLcr < 80\text{mL/min}$]), incluindo pacientes em estágio final de doença renal requerendo diálise (ESRD) e que estavam recebendo **Celsentri®** em combinação com inibidores potentes da CYP3A4 (ver Advertências e Precauções, Interações Medicamentosas e Farmacocinética em Características Farmacológicas). Estas recomendações de posologia são baseadas nos dados de estudos de insuficiência renal (ver Farmacocinética em Características Farmacológicas) juntamente com o modelo de dados farmacocinéticos em pacientes com diversos graus de insuficiência renal.

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal, incluindo pacientes em ESRD (estágio final de doença renal), requerendo diálise, e sem receber um inibidor potente de CYP3A em combinação com **Celsentri®**. A tabela 7 apresenta os ajustes de dose e/ou intervalo de acordo com as diretrizes.

Tabela 7 - Ajuste e/ou intervalo de dose para pacientes com insuficiência renal progressiva

Intervalo de dose recomendada de Celsentri®	<i>Clearance</i> de creatinina $< 80\text{mL/min}$
Se administrado sem inibidores potentes da CYP3A4 ou se coadministrado com tipranavir/ritonavir	não é necessário nenhum ajuste do intervalo de dose (Celsentri® 300 mg a cada 12 horas)
Se coadministrado com fosamprenavir/ritonavir	Celsentri® 150 mg a cada 12 horas
Se coadministrado com inibidores potentes da CYP3A4, p. ex., saquinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, cetoconazol	Celsentri® 150 mg a cada 24 horas

Insuficiência hepática

Dados limitados em pacientes com insuficiência hepática leve e moderada demonstraram um pequeno aumento na $C_{\text{máx}}$ média de maraviroque, sugerindo que não é necessário ajuste de dose. Entretanto, **Celsentri®** deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência hepática (ver Advertências e Precauções e Farmacocinética, em Características Farmacológicas).

Raça

Não é necessário ajuste de dose relacionado à raça (ver Características Farmacológicas).

Sexo

Não é necessário ajuste da dose relacionado ao sexo (ver Características Farmacológicas).

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de administrar **Celsentri®** no horário estabelecido, ele deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário da próxima dose, o paciente deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.

O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Celsentri® foi estudado em 1374 pacientes infectados com HIV-1 que receberam pelo menos uma dose de **Celsentri®** durante os estudos clínicos de fase III. Isto inclui 426 pacientes experimentados a tratamento e 360 virgens de tratamento que receberam 300 mg a cada 12 horas e mais 414 pacientes experimentados a tratamento e 174 virgens de tratamento que receberam 300 mg a cada 24 horas. O perfil de segurança de **Celsentri®** é baseado em 786 pacientes infectados com HIV-1 que receberam 300 mg a cada 12 horas. A avaliação das reações adversas relacionadas ao tratamento é baseada nos dados combinados de dois estudos de Fase III em pacientes adultos infectados com HIV-1 CCR5-trópico e experimentados a tratamento (MOTIVATE-1 e MOTIVATE -2) e um estudo em pacientes adultos infectados com HIV-1 CCR5-trópico e virgens de tratamento (MERIT).

As taxas de interrupções em decorrência de qualquer reação adversa foram similares nos pacientes experimentados a tratamento recebendo **Celsentri®** a cada 12 horas + TBO (3,5%) comparado com aqueles recebendo TBO isoladamente (3,3%) e foram menores em pacientes virgens de tratamento recebendo **Celsentri®** 300 mg a cada 12 horas quando comparados àqueles recebendo efavirenz.

As reações adversas são listadas pela classificação de órgãos e sistemas e pela frequência. Em cada grupo de frequência as reações adversas são apresentadas na sequência decrescente de gravidade. As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raro ($< 1/10.000$). As reações adversas e anormalidades laboratoriais apresentadas a seguir não são ajustadas de acordo com a exposição.

Pacientes Experimentados a Tratamento

As tabelas 8 e 9 resumem todos os estudos duplo cego (a cada 12 horas = 551, placebo = 160. Anos de exposição do paciente.) agrupados na fase III dos estudos MOTIVATE 1 e 2.

Tabela 8 - Reações adversas de intensidade leve, moderada ou grave que ocorreram entre os pacientes experimentados a tratamento recebendo 300 mg de **Celsentri® a cada 12 horas + TBO com incidência $\geq 1\%$, em maior incidência que pacientes recebendo placebo + TBO isoladamente (estudos MOTIVATE-1 e MOTIVATE-2)**

Modelo de texto de bula
Celsentri comprimidos revestidos



Órgãos e Sistemas	Reações Adversas	Maior Frequência
Distúrbios no metabolismo e nutricionais	Diminuição do peso	comum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	comum
Distúrbios do sistema nervoso	Neuropatia periférica, tontura, parestesia, disgeusia, sonolência	comum
Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal	Tosse	comum
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal, distensão abdominal, constipação, dispepsia	comum
Distúrbios hepatobiliares	Aumento da alanina aminotransferase (ALT), da aspartato aminotransferase (AST) e da gama-glutamiltransferase (GGT)	comum
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Rash, alopecia	comum
Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conjuntivo	Espasmo muscular, dor nas costas, dor nas extremidades, aumento da creatinina fosfoquinase sérica	comum
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Astenia, fadiga	comum

Alterações laboratoriais nos exames de indivíduos experimentados a tratamento:

Tabela 9 – Anormalidades nos testes laboratoriais clinicamente significativas, de graus 3 ou 4 (critério ACTG) relatados pelos pacientes experimentados a tratamento, recebendo Celsentri® 300 mg a cada 12 horas + TBO, com incidência ≥1% e com incidência maior que os pacientes recebendo placebo + TBO (estudos MOTIVATE-1 e MOTIVATE-2)

Parâmetro laboratorial	Intervalo de anormalidade	Grau	Celsentri® a cada 12 horas + TBO n=421 ¹ (%)	TBO isoladamente n=207 (%)
lipase	>2 x LSN – 5 x LSN	3	10/171 (5,8)	9/93 (9,7)
	>5 x LSN	4	3/173 (1,7)	0/93 (0)
contagem absoluta dos neutrófilos	0,5 - 0,75 x 10 ³ /mm ³	3	13/420 (3,1)	6/207 (2,9)
	< 0,5 x 10 ³	4	5/420 (1,2)	0/207 (0)
bilirrubina	>2 x LSN – 5 x LSN	3	24/421 (5,7)	10/207(4,8)
	>5 x LSN	4	4/421 (1,0)	3/207 (1,4)
AST	>5 x LSN – 10 x LSN	3	19/421 (4,5)	7/207 (3,4)
	>10 x LSN	4	6/421 (1,4)	1/207 (0,5)

LSN: Limite Superior da Normalidade

¹ Porcentagem baseada no total de pacientes avaliados para cada parâmetro

Os estudos MOTIVATE-1 e MOTIVATE-2 foram não-cegos após a visita na semana 48 do último paciente inscrito, e os pacientes elegíveis poderiam, então, mudar para uma fase aberta, fazendo uso de **Celsentri®** a cada 12 horas e estendendo até a Semana 96. A fase subsequente, de observação, estendendo-se até 5 anos, foi concluída para avaliar a incidência de segurança a longo prazo/desfechos seleccionados (LTS / SE), incluindo a morte, eventos definidores de AIDS, insuficiência hepática, infarto do miocárdio/ isquemia cardíaca, doenças malignas, rabdomiólise e outros eventos infecciosos graves com tratamento com **Celsentri®**. A incidência destes desfechos seleccionados foi consistente com os dados de 96 semanas.

Pacientes virgens de tratamento

Tabela 12 - Reações adversas clinicamente importantes de intensidade moderada ou maior que ocorreram em menos de 1% dos pacientes virgens de tratamento recebendo Celsentri® 300 mg a cada 12 horas (MERIT)

Órgãos e Sistemas	Reações Adversas	Frequência
Distúrbios no sistema sanguíneo e linfático	Anemia	comum
Distúrbios no metabolismo e nutricionais	Anorexia	comum
Distúrbios psiquiátricos	Depressão, pesadelos, insônia	comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura, cefaleia, sonolência	comum
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal, constipação, dispepsia, flatulência, náusea, diarreia, vômito	comum
Distúrbios hepatobiliares	Aumento da alanina aminotransferase (ALT) e da aspartato aminotransferase (AST)	comum
Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conjuntivo	Dor no pescoço	comum
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Fadiga, astenia	comum

Alterações laboratoriais em pacientes virgens de tratamento:

Tabela 13 – Anormalidades clinicamente significantes de graus 3 ou 4 dos testes laboratoriais (critério ACTG) relatadas em pacientes virgens de tratamento recebendo Celsentri® 300 mg a cada 12 horas com incidência ≥1% (MERIT)

Parâmetro laboratorial	Intervalo de anormalidade	Grau	Celsentri® 300 mg a cada 12 horas	efavirenz 600 mg a cada 24 h n=361 ¹
------------------------	---------------------------	------	-----------------------------------	---

Modelo de texto de bula
Celsentri comprimidos revestidos



			n=360 ¹ (%)	(%)
ALT	>5,0 x LSN – 10,0 x LSN	3	11/353 (3,1)	12/350 (3,4)
	>10,0 x LSN	4	3/353 (0,8)	2/350 (0,6)
AST	>5,0 x LSN – 10,0 x LSN	3	8/353 (2,3)	12/350 (3,4)
	>10,0 x LSN	4	6/353 (1,7)	2/350 (0,6)
Creatina quinase	>10,0 x LSN – 20,0 x LSN	3	10/353 (2,8)	11/350 (3,1)
	>10,0 x LSN – 20,0 x LSN	4	4/353 (1,1)	6/350 (1,7)
Amilase sérica	>2,0 x LSN - 5,0 x LSN	3	14/352 (4,0)	20/350 (5,7)
	>5,0 x LSN	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)
Contagem dos neutrófilos absoluta	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)

LSN: Limite Superior da Normalidade

¹ Porcentagem baseada no total de pacientes avaliados para cada parâmetro laboratorial

Outras reações adversas clinicamente importantes de intensidade moderada ou grave ocorreram em menos de 1% dos pacientes adultos recebendo Celsentri® em estudos de Fase IIb/III, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson.

Reação inflamatória a infecções oportunistas residuais ou assintomáticas podem aparecer nos pacientes infectados por HIV com imunodeficiência grave no início da terapia antirretroviral combinada (HAART) (ver Advertências e Precauções).

Após o fim do cegamento do estudo e após a visita do último paciente na semana 96, os indivíduos puderam ser elegíveis a continuar o tratamento durante uma fase de extensão aberta do estudo, com o mesmo tratamento que foi randomizado previamente. Os resultados de segurança da semana 240 foram consistentes com os observados na semana 96.

Dados pós-comercialização

Reações adversas muito raras (<0,01%) relatadas: reações de hipersensibilidade graves, incluindo rash com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DREES) e reações cutâneas graves (SJS e TEN); hepatotoxicidade e insuficiência hepática com quadro alérgico.
Em casos raros, foi observado hipotensão postural que pode resultar em síncope.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

A maior dose administrada em estudos clínicos foi 1200 mg. A reação adversa dose limitante foi hipotensão postural.

O prolongamento do intervalo QT foi observado em cães e macacos em concentrações plasmáticas 6 e 12 vezes, respectivamente, daquelas esperadas em humanos com a dose máxima recomendada de 300 mg a cada 12 horas. No entanto, não foi observado prolongamento do intervalo QT clinicamente significativo, quando comparado à TBO isoladamente, nos estudos de fase III utilizando a dose recomendada de maraviroque ou, em estudo farmacocinético específico para avaliar o potencial de Celsentri® em prolongar o intervalo QT.

Tratamento

Não há antídoto específico para superdosagem com Celsentri®. O tratamento da superdosagem deve consistir de medidas gerais de suporte incluindo a manutenção do paciente na posição supina, cuidadosa avaliação dos sinais vitais, pressão arterial e ECG. Caso seja indicado, a eliminação de maraviroque ativo não absorvido deve ser obtida através da êmese. A administração de carvão ativado também pode ser utilizada para ajudar na remoção do fármaco não absorvido. Uma vez que maraviroque se liga moderadamente às proteínas, a diálise pode ser benéfica na remoção deste medicamento. Maiores orientações podem ser recomendadas pelo centro nacional de envenenamento, se disponível.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0283

Farm. Resp.: Ednilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH – Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1, D-79090 - Freiburg – Alemanha

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ.

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

ATENÇÃO - O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO.



Modelo de texto de bula
Celsentri comprimidos revestidos



Celsentri_comrev_101070283_PDS14N01_VPS03



Histórico

Número do Expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0272926/13-1	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/04/2013	_____	Bula Profissional de Saúde <ul style="list-style-type: none">• Resultados de Eficácia• Características farmacológicas• Advertências e Precauções• Interações Medicamentosas• Reações adversas• Superdose• Dizeres Legais
Não se aplica	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/07/2013	_____	Bula Profissional de Saúde <ul style="list-style-type: none">• Advertências e Precauções• Interações Medicamentosas