

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

CESENTRI 25 mg comprimidos revestidos por película
CESENTRI 75 mg comprimidos revestidos por película
CESENTRI 150 mg comprimidos revestidos por película
CESENTRI 300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CESENTRI 25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de maraviroc.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido revestido por película de 25 mg contém 0,14 mg de lecitina de soja.

CESENTRI 75 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de maraviroc.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido revestido por película de 75 mg contém 0,42 mg de lecitina de soja.

CESENTRI 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de maraviroc.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido revestido por película de 150 mg contém 0,84 mg de lecitina de soja.

CESENTRI 300 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de maraviroc.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido revestido por película de 300 mg contém 1,68 mg de lecitina de soja.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

CESENTRI 25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película ovais, biconvexos, de cor azul, com dimensões aproximadas de 4,6 mm x 8,0 mm e gravados com “MVC 25”.

CESENTRI 75 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película ovais, biconvexos, de cor azul, com dimensões aproximadas de 6,74 mm x 12,2 mm e gravados com “MVC 75”.

CESENTRI 150 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película ovais, biconvexos, de cor azul, com dimensões aproximadas de 8,56 mm x 15,5 mm e gravados com “MVC 150”.

CELSENTRI 300 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película ovais, biconvexos, de cor azul, com dimensões aproximadas de 10,5 mm x 19,0 mm e gravados com “MVC300”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

CELSENTRI, em associação com outros medicamentos antirretrovirais, é indicado para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 2 anos e com peso corporal de, pelo menos, 10 kg sujeitos a tratamento prévio, infetados pelo VIH-1 com tropismo detetável apenas para o recetor CCR5 (ver secções 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico experiente no controlo da infeção pelo VIH.

Posologia

Antes de tomar CELSENTRI tem de se confirmar que apenas é detetável VIH-1 com tropismo para o CCR5 (isto é, não é detetável vírus com tropismo duplo/misto ou tropismo para o CXCR4), utilizando um método de deteção sensível e adequadamente validado numa amostra de sangue recém colhida. O ensaio *Monogram Trofile* foi utilizado nos ensaios clínicos de CELSENTRI (ver secções 4.4 e 5.1). O tropismo vírico não pode ser previsto com segurança pela história terapêutica e avaliação de amostras prévias.

Atualmente não existe informação sobre a reutilização de CELSENTRI em doentes que à data tenham VIH-1 com tropismo detetável para o CCR5, mas história de falência com CELSENTRI (ou outros antagonistas do CCR5) com vírus com tropismo duplo/misto ou tropismo ao CXCR4. Não existe informação sobre a substituição de um medicamento de outra classe terapêutica antirretrovírica por CELSENTRI, em doentes virologicamente deprimidos. Devem considerar-se opções de tratamento alternativas.

Adultos

A dose recomendada de CELSENTRI é de 150 mg (com inibidor potente da CYP3A com ou sem um indutor potente da CYP3A), 300 mg (sem inibidores ou indutores potentes da CYP3A) ou 600 mg duas vezes por dia (com indutor potente da CYP3A sem um inibidor potente da CYP3A), dependendo das interações com a terapêutica antirretroviral concomitante e com outros medicamentos (ver secção 4.5).

Crianças a partir dos dois anos de idade e com peso corporal de, pelo menos, 10 kg

A dose recomendada de CELSENTRI deve basear-se no peso corporal (kg) e não deve exceder a dose recomendada para os adultos. Caso uma criança não possa, de forma eficaz, engolir os comprimidos de CELSENTRI, deve ser prescrita a solução oral (20 mg por ml) (consultar o Resumo das Características do Medicamento de CENSENTRI solução oral).

A dose recomendada de CENSENTRI difere, dependendo das interações com terapêutica antirretroviral e outros medicamentos concomitantes. Consultar a secção 4.5 para a posologia correspondente nos adultos.

Muitos medicamentos têm um impacto profundo na exposição a maraviroc devido a interações medicamentosas. Antes de decidir a dose de CENSENTRI pelo peso, por favor consultar a Tabela 2 na secção 4.5 para determinar cuidadosamente a posologia correspondente nos adultos. A dose pediátrica correspondente pode ser confirmada na Tabela 1, abaixo. Se ainda existirem incertezas, contactar um farmacêutico para aconselhamento.

Tabela 1 Regime posológico recomendado em crianças com idade igual ou superior a 2 anos e com peso corporal de, pelo menos, 10 kg

Posologia nos adultos*	Medicamentos concomitantes	Dose de CELSENTRI nas crianças com base no peso			
		10 a menos de 20 kg	20 a menos de 30 kg	30 a menos de 40 kg	pelo menos 40 kg
150 mg duas vezes por dia	CELSENTRI com produtos que são inibidores potentes da CYP3A (com ou sem um indutor da CYP3A)	50 mg duas vezes por dia	75 mg duas vezes por dia	100 mg duas vezes por dia	150 mg duas vezes por dia
300 mg duas vezes por dia	CELSENTRI com produtos que não são inibidores potentes da CYP3A nem indutores potentes da CYP3A	Estão em falta dados que apoiem estas dosagens		300 mg duas vezes por dia	300 mg duas vezes por dia
600 mg duas vezes por dia	CELSENTRI com produtos que são indutores da CYP3A (sem um inibidor potente da CYP3A)	Estão em falta dados que apoiem estas dosagens e CELSENTRI não é recomendado em crianças que estejam a tomar concomitantemente medicamentos que possam interagir entre si que em adultos iriam necessitar de uma dose de 600 mg duas vezes por dia.			

* Com base em interações medicamentosas (consultar secção 4.5)

Populações especiais

Idosos

Existe experiência limitada em doentes com idade superior a 65 anos (ver secção 5.2), deste modo CELSENTRI deve ser utilizado com precaução nesta população.

Compromisso renal

Em doentes adultos com depuração da creatinina <80 ml/min, que também estejam a tomar inibidores potentes da CYP3A4, o intervalo de dose de maraviroc deve ser ajustado para 150 mg uma vez por dia (ver secções 4.4 e 4.5).

Exemplos de agentes/regimes com tal atividade de inibição potente da CYP3A4 são:

- inibidores da protease potenciados com ritonavir (com exceção de tipranavir/ritonavir),
- cobicistate,
- itraconazol, voriconazol, claritromicina e telitromicina,
- telaprevir e boceprevir.

CELSENTRI deve ser utilizado com precaução em doentes adultos com compromisso renal grave (CLcr <30 ml/min) que estejam a receber inibidores potentes da CYP3A4 (ver secções 4.4 e 5.2).

Não existem dados disponíveis para recomendar uma dosagem específica em doentes pediátricos com compromisso renal. Assim sendo, CELSENTRI deve ser utilizado com precaução nesta população.

Compromisso hepático

A informação disponível em doentes adultos com compromisso hepático é limitada e não existem dados disponíveis para recomendar uma dosagem específica para doentes pediátricos. Deste modo, CELSENTRI deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.4 e 5.2).

Doentes pediátricos (crianças com menos de 2 anos de idade ou com peso corporal inferior a 10 kg)

A segurança e eficácia de CELSENTRI em crianças com menos de 2 anos de idade ou com peso corporal inferior a 10 kg não foram estabelecidas (ver secção 5.2). Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

CELSENTRI pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou ao amendoim ou à soja, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais.

Doença hepática

A segurança e eficácia de maraviroc não foram especificamente estudadas em doentes com doenças hepáticas subjacentes significativas.

Casos de hepatotoxicidade e de insuficiência hepática com características alérgicas foram relatados em associação com maraviroc. Adicionalmente, nos estudos em indivíduos infetados pelo VIH sujeitos a terapêutica prévia, foi observado um aumento das reações adversas hepáticas com maraviroc, embora sem um aumento global de alterações dos testes da função hepática de Grau 3/4 ACTG (ver secção 4.8). As afeções hepatobiliares notificadas em doentes sem tratamento prévio foram pouco frequentes e equilibradas entre os grupos de tratamento (ver secção 4.8). Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa, podem ter um aumento da frequência de alterações da função hepática durante a terapêutica de associação antirretrovírica e devem ser monitorizados de acordo com a prática estabelecida.

A suspensão de maraviroc deve ser fortemente considerada em qualquer doente com sinais ou sintomas de hepatite aguda, em especial se se suspeitar de hipersensibilidade relacionada com o fármaco ou com aumento das transaminases hepáticas associado a erupção cutânea ou outros sintomas sistémicos de potencial hipersensibilidade (por exemplo erupção pruriginosa, eosinofilia ou IgE elevada).

A informação disponível referente a doentes com coinfeção pelo vírus da hepatite B e/ou C é limitada (ver secção 5.1). Deve ter-se especial cuidado ao tratar estes doentes. No caso de terapêutica antivírica concomitante para a hepatite B e/ou C, consultar a informação relevante para estes medicamentos.

A experiência em doentes com função hepática diminuída é limitada, pelo que maraviroc deve ser utilizado com precaução nesta população (ver secções 4.2 e 5.2).

Reações de hipersensibilidade e cutâneas graves

Foram notificadas reações de hipersensibilidade incluindo casos graves e com potencial risco de vida em doentes a tomar maraviroc, na maioria dos casos concomitantemente com outros medicamentos associados a estas reações. Estas reações incluíram erupção cutânea, febre e por vezes disfunção orgânica e insuficiência hepática. Se ocorrerem sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade ou cutâneas graves, suspenda imediatamente maraviroc e outros fármacos suspeitos. O estado clínico e a bioquímica sanguínea relevante devem ser monitorizados e deve ser iniciada terapêutica sintomática apropriada.

Segurança cardiovascular

Em doentes com doença cardiovascular grave a informação sobre a utilização de maraviroc é limitada. Deste modo, deve ter-se especial cuidado ao tratar estes doentes com maraviroc. Nos estudos principais de tratamento de doentes sujeitos a tratamento prévio os acontecimentos de doença cardíaca coronária foram mais frequentes em doentes tratados com maraviroc do que em doentes tratados com placebo (11 durante 609 doentes/ano de seguimento vs. 0 durante 111 doentes/ano de seguimento). No tratamento de doentes sem terapêutica prévia, tais acontecimentos ocorreram numa taxa baixa, semelhante entre o maraviroc e o controlo (efavirenz).

Hipotensão ortostática

Quando maraviroc foi administrado, em estudos com voluntários saudáveis em doses superiores à dose recomendada, foram observados casos de hipotensão ortostática sintomática com uma frequência superior à observada com placebo. Deve ter-se precaução quando se administra maraviroc a doentes com terapêutica concomitante com medicamentos que se saiba baixarem a tensão arterial. Maraviroc deve também ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal grave e em doentes que tenham fatores de risco para, ou tenham história de, hipotensão ortostática. Doentes com comorbilidades cardiovasculares podem estar em risco acrescido de reações adversas cardiovasculares desencadeadas pela hipotensão ortostática.

Compromisso renal

Pode ocorrer um risco aumentado de hipotensão ortostática em doentes com insuficiência renal grave tratados com inibidores potentes da CYP3A ou inibidores da protease potenciados (IPs) e maraviroc. Este risco é devido ao aumento potencial nas concentrações máximas de maraviroc quando maraviroc é coadministrado com inibidores potentes da CYP3A ou IPs potenciados nestes doentes.

Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais e causar situações clínicas graves, ou agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia causada por *Pneumocystis jiroveci* (antes conhecido como *Pneumocystis carinii*). Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Tropismo

Maraviroc apenas deve ser utilizado quando é detetado o VIH-1 com tropismo apenas para o CCR5 (isto é, não é detetado vírus com tropismo duplo/misto ou tropismo para o CXCR4), utilizando um método de deteção sensível e adequadamente validado (ver secções 4.1, 4.2 e 5.1). O ensaio

Monogram Trofile foi utilizado nos ensaios clínicos de maraviroc. O tropismo vírico não pode ser previsto com segurança pela história terapêutica e avaliação de amostras prévias.

Em doentes infetados pelo VIH-1, o tropismo vírico altera-se ao longo do tempo. Deste modo, a terapêutica deve ser iniciada rapidamente, após o resultado do teste de tropismo.

Foi demonstrado que a resistência já existente a outras classes de antirretrovirais encontrada na população minoritária de vírus com tropismo para o CXCR4, previamente indetetáveis, é similar à resistência encontrada nos vírus com tropismo para o CCR5.

Maraviroc não é recomendado em doentes sem tratamento prévio com base nos resultados de um estudo clínico nesta população (ver secção 5.1).

Ajuste da dose

Os médicos devem assegurar-se de que é efetuado o correto ajuste da dose de maraviroc quando maraviroc é coadministrado com inibidores e/ou indutores potentes da CYP3A4, uma vez que as concentrações de maraviroc e os seus efeitos terapêuticos podem ser afetados (ver secções 4.2 e 4.5). Ler, por favor, também o respetivo Resumo das Características do Medicamento dos outros medicamentos antirretrovirais que são utilizados em associação.

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunossupressão grave e índice de massa corporal elevado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Potencial efeito na imunidade

Os antagonistas do CCR5 podem, potencialmente, diminuir a resposta imunitária a certas infeções. Este facto deve ser tido em consideração ao tratar-se infeções tais como tuberculose ativa ou infeções fúngicas invasivas. Nos estudos principais, a incidência de infeções definidoras de SIDA foi similar nos braços maraviroc e placebo.

Excipientes

CELSENTRI contém lecitina de soja.

CELSENTRI não deve ser utilizado caso o doente seja hipersensível ao amendoim ou à soja.

CELSENTRI contém menos de 1 mmol sódio (23 mg) por comprimidos, isto é, praticamente isento de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Maraviroc é metabolizado pelo citocromo P450 CYP3A4 e CYP3A5. A administração concomitante de maraviroc com medicamentos que induzam a CYP3A4 pode diminuir as concentrações de maraviroc e reduzir os seus efeitos terapêuticos. A coadministração de maraviroc com medicamentos que inibam a CYP3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de maraviroc. Recomenda-se o ajuste da dose de maraviroc quando maraviroc é administrado concomitantemente com inibidores e/ou indutores potentes da CYP3A4. Mais informação relativa à administração concomitante de medicamentos é fornecida abaixo (ver Tabela 2).

Maraviroc é um substrato para os transportadores glicoproteína-P e OAT1B1, mas o efeito destes transportadores na exposição a maraviroc não é conhecido.

Com base nos dados clínicos e *in vitro*, o potencial para maraviroc afetar a farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente é baixo. Estudos *in vitro* demonstraram que maraviroc não inibe o OAT1B1, MRP2 ou nenhuma das principais enzimas do P450, em concentrações clinicamente relevantes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4). O maraviroc não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética de midazolam, contraceptivos orais de etinilestradiol e levonorgestrel, ou na razão de 6 β -hidroxicortisol/cortisol urinário, sugerindo não existir inibição ou indução da CYP3A4 *in vivo*. Com exposições mais elevadas de maraviroc não se pode excluir a potencial inibição de CYP2D6.

A depuração renal contribui para, aproximadamente, 23% do total da depuração do maraviroc quando este é administrado sem inibidores da CYP3A4. Estudos *in vitro* demonstraram que maraviroc não inibe quaisquer dos principais transportadores da recaptção renal em concentrações clinicamente relevantes (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1, e OCTN2). Adicionalmente, a coadministração de maraviroc com tenofovir (substrato para eliminação renal) e cotrimoxazol (contém trimetoprim, um inibidor do transporte de catiões ao nível renal), não demonstrou efeito na farmacocinética do maraviroc. Adicionalmente, a administração concomitante de maraviroc com lamivudina/zidovudina demonstrou que o maraviroc não teve efeito na farmacocinética da lamivudina (excretada principalmente por via renal) ou zidovudina (metabolismo não dependente do P450 e depuração renal). *In vitro*, maraviroc inibe a glicoproteína-P (IC₅₀ é de 183 μ M). Contudo, *in vivo*, maraviroc não afeta significativamente a farmacocinética da digoxina. Não se pode excluir que maraviroc possa aumentar a exposição ao substrato da glicoproteína-P dabigatrano etexilato.

Tabela 2: Recomendações posológicas para adultos^a e interações com outros medicamentos

Medicamentos por áreas terapêuticas (dose de CELSENTRI utilizada em estudos)	Efeitos nos níveis da substância ativa Média geométrica da mudança se não estiver descrito de outro modo	Recomendações relativas a Coadministração em adultos
ANTI-INFECIOSOS		
Antirretrovirais		
Potenciador Farmacocinético		
Cobicistate	Interação não estudada. Cobicistate é um inibidor potente da CYP3A4.	A dose de CELSENTRI deve ser reduzida para 150 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com um regime contendo cobicistate.
Análogos dos nucleósidos/nucleótidos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)		
Lamivudina 150 mg duas vezes por dia (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Lamivudina AUC ₁₂ : \leftrightarrow 1,13 Lamivudina C _{max} : \leftrightarrow 1,16 As concentrações de maraviroc não foram calculadas; não se espera efeito.	Sem interação significativa observada/esperada. CELSENTRI 300 mg duas vezes por dia e NRTIs podem ser coadministrados sem ajuste da dose.
Tenofovir 300 mg uma vez por dia	Maraviroc AUC ₁₂ : \leftrightarrow 1,03 Maraviroc C _{max} : \leftrightarrow 1,03	

(maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	As concentrações de tenofovir não foram calculadas; não se espera efeito.	
Zidovudina 300 mg duas vezes por dia (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Zidovudina AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Zidovudina C _{max} : ↔ 0,92 As concentrações de maraviroc não foram calculadas; não se espera efeito.	
<i>Inibidores da Integrase</i>		
Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg uma vez por dia (maraviroc 150 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maraviroc C _{max} : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4,23 (3,47-5,16) Elvitegravir AUC ₂₄ : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C _{max} : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C ₂₄ : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Elvitegravir como agente único é indicado apenas em combinação com certos IPs potenciados com ritonavir. Elvitegravir por si só não se espera que afete a exposição ao maraviroc num grau clinicamente relevante e o efeito observado é atribuído ao ritonavir. Assim, a dose de CELSENTRI deve ser modificada em linha com a recomendação de administração concomitante com a combinação IP/ritonavir respetiva (ver 'Inibidores da Protease')
Raltegravir 400 mg duas vezes por dia (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,79 Raltegravir AUC ₁₂ : ↓ 0,63 Raltegravir C _{max} : ↓ 0,67 Raltegravir C ₁₂ : ↓ 0,72	Sem interação clinicamente significativa observada. CELSENTRI 300 mg duas vezes por dia e raltegravir podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
<i>Análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg uma vez por dia (maraviroc 100 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0,55 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,49 As concentrações de efavirenz não foram calculadas; não se espera efeito.	A dose de CELSENTRI deve ser aumentada para 600 mg duas vezes por dia quando se coadministra efavirenz na ausência de um inibidor potente da CYP3A4. Para associações com efavirenz + IP ver recomendações separadas abaixo.
Etravirina 200 mg duas vezes por dia (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0,47 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,40 Etravirina AUC ₁₂ : ↔ 1,06 Etravirina C _{max} : ↔ 1,05 Etravirina C ₁₂ : ↔ 1,08	Etravirina só está aprovada para uso com inibidores da protease potenciados. Ver abaixo combinação Etravirina+IP.
Nevirapina 200 mg duas vezes por dia (maraviroc 300 mg Dose Única)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ em comparação com controlos históricos Maraviroc C _{max} : ↑ em comparação com controlos históricos As concentrações de nevirapina não foram calculadas; não se espera efeito.	A comparação com a exposição em controlos históricos sugere que CELSENTRI 300 mg duas vezes por dia e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste da dose.

<i>Inibidores da Protease (IPs)</i>		
Atazanavir 400 mg uma vez por dia (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 3,57 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,09 As concentrações de atazanavir não foram calculadas; não se espera efeito.	A dose de CELSENTRI deve ser reduzida para 150 mg duas vezes por dia quando coadministrado com um IP, exceto em associação com tipranavir/ritonavir quando a dose de CELSENTRI deve ser 300 mg BID.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg uma vez por dia (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 4,88 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,67 As concentrações de atazanavir/ritonavir não foram calculadas; não se espera efeito.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg duas vezes por dia (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 3,95 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,97 As concentrações de lopinavir/ritonavir não foram calculadas; não se espera efeito.	
Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg duas vezes por dia (maraviroc 100 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 9,77 Maraviroc C _{max} : ↑ 4,78 As concentrações de saquinavir/ritonavir não foram calculadas; não se espera efeito.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia (maraviroc 150 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 4,05 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,29 As concentrações de darunavir/ritonavir foram consistentes com os dados históricos.	
Nelfinavir	Os dados existentes relativos à coadministração com nelfinavir são limitados. Nelfinavir é um inibidor potente da CYP3A4 e é de esperar que aumente as concentrações de maraviroc.	
Indinavir	Os dados existentes relativos à coadministração com indinavir são limitados. Indinavir é um inibidor potente da CYP3A4. A análise da farmacocinética da população em estudos de fase 3 sugere que a redução da dose de maraviroc quando coadministrado com indinavir, fornece uma exposição adequada ao maraviroc.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg duas vezes por dia (maraviroc 150 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ ↔ 1,02 Maraviroc C _{max} : ↔ 0,86 As concentrações de tipranavir/ritonavir foram consistentes com os dados históricos.	
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg duas vezes por dia (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,49 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,52 Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4,74 Amprenavir AUC ₁₂ : ↓ 0,65 Amprenavir C _{max} : ↓ 0,66 Amprenavir C ₁₂ : ↓ 0,64 Ritonavir AUC ₁₂ : ↓ 0,66 Ritonavir C _{max} : ↓ 0,61 Ritonavir C ₁₂ : ↔ 0,86	A utilização concomitante não é recomendada. As reduções significativas na C _{min} de amprenavir observadas podem resultar em falência virológica nos doentes.
<i>NNRTI + IP</i>		

Efavirenz 600 mg uma vez por dia + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg duas vezes por dia (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,53 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,25 As concentrações de efavirenz, lopinavir/ritonavir não foram calculadas; não se espera efeito.	A dose de CELSENTRI deve ser reduzida para 150 mg duas vezes por dia quando coadministrado com efavirenz e um IP (exceto tipranavir/ritonavir devendo a dose ser 600 mg duas vezes por dia).
Efavirenz 600 mg uma vez por dia + saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg duas vezes por dia (maraviroc 100 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 5,00 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,26 As concentrações de efavirenz, saquinavir/ritonavir não foram calculadas; não se espera efeito.	A utilização concomitante de CELSENTRI e fosamprenavir/ritonavir não é recomendada.
Efavirenz e atazanavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir	Não foram estudados. Com base na extensão da inibição causada por atazanavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir, na ausência de efavirenz, espera-se um aumento da exposição.	
Etravirina e darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 3,10 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,77 Etravirina AUC ₁₂ : ↔ 1,00 Etravirina C _{max} : ↔ 1,08 Etravirina C ₁₂ : ↓ 0,81 Darunavir AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Darunavir C _{max} : ↔ 0,96 Darunavir C ₁₂ : ↓ 0,77 Ritonavir AUC ₁₂ : ↔ 0,93 Ritonavir C _{max} : ↔ 1,02 Ritonavir C ₁₂ : ↓ 0,74	A dose de CELSENTRI deve ser reduzida para 150 mg duas vezes por dia quando coadministrado com etravirina e um IP. A utilização concomitante de CELSENTRI e fosamprenavir/ritonavir não é recomendada.
Etravirina e lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir	Não foi estudado. Com base na extensão de inibição por lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir na ausência de etravirina, é esperado um aumento da exposição.	
ANTIBIÓTICOS		
Sulfametoxazol/ Trimetoprim 800 mg/160 mg duas vezes por dia (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ 1,11 Maraviroc C _{max} : ↔ 1,19 As concentrações de sulfametoxazol/trimetoprim não foram calculadas; não se espera efeito.	CELSENTRI 300 mg duas vezes por dia e sulfametoxazol/trimetoprim podem ser coadministrados sem ajuste da dose.
Rifampicina 600 mg uma vez por dia (maraviroc 100 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC: ↓ 0,37 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,34 As concentrações de rifampicina não foram calculadas; não se espera efeito.	A dose de CELSENTRI deve ser aumentada para 600 mg duas vezes por dia quando coadministrado com rifampicina na ausência de um inibidor potente da CYP3A4. Este ajuste da dose não foi estudado em doentes com VIH. Ver também secção 4.4.
Rifampicina + efavirenz	Não foi estudada a associação com estes dois indutores. Pode existir o risco de níveis inferiores ao adequado com risco de baixa resposta virológica	O uso concomitante de CELSENTRI e rifampicina + efavirenz não está recomendado.

	e desenvolvimento de resistências.	
Rifabutina + IP	Não foi estudado. Considera-se que a rifabutina é um indutor mais fraco que a rifampicina. Quando se associa rifabutina com inibidores da protease que são inibidores potentes da CYP3A4, espera-se um efeito inibitório desta última no maraviroc.	A dose de CELSENTRI deve ser reduzida para 150 mg duas vezes por dia quando coadministrado com rifabutina e um IP (exceto tipranavir/ritonavir devendo a dose ser de 300 mg duas vezes por dia). Ver também secção 4.4. A utilização concomitante de CELSENTRI e fosamprenavir/ritonavir não é recomendada.
Claritromicina, Telitromicina	Não foi estudado, mas ambos são inibidores potentes da CYP3A4 e é esperado que aumentem as concentrações de maraviroc.	A dose de CELSENTRI deve ser reduzida para 150 mg duas vezes por dia quando coadministrado com claritromicina ou telitromicina.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina, Fenobarbital Fenitoína	Não foi estudado, mas estes são indutores potentes da CYP3A e espera-se que diminuam as concentrações de maraviroc.	A dose de CELSENTRI deve ser aumentada para 600 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína na ausência de um inibidor potente da CYP3A.
ANTIFÚNGICOS		
Cetoconazol 400 mg uma vez por dia (maraviroc 100 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC _{tau} : ↑ 5,00 Maraviroc C _{max} : ↑ 3,38 As concentrações de cetoconazol não foram calculadas, não é esperado efeito.	A dose de CELSENTRI deve ser reduzida para 150 mg duas vezes por dia quando coadministrado com cetoconazol.
Itraconazol	Não foi estudado. Itraconazol é um inibidor potente da CYP3A4 e é esperado que aumente a exposição ao maraviroc.	A dose de CELSENTRI deve ser reduzida para 150 mg duas vezes por dia quando coadministrado com itraconazol.
Fluconazol	Fluconazol é considerado um inibidor moderado da CYP3A4. Estudos de farmacocinética na população sugerem que não é necessário ajuste da dose de maraviroc.	CELSENTRI 300 mg duas vezes por dia deve ser administrado com precaução quando coadministrado com fluconazol.
ANTIVÍRICOS		
Anti-VHB		
Interferão peguilado	O interferão peguilado não foi estudado, não se espera interação.	CELSENTRI 300 mg duas vezes por dia e interferão peguilado podem ser coadministrados sem ajuste de dose
Anti-VHC		
Ribavirina	A ribavirina não foi estudada, não se espera interação.	CELSENTRI 300 mg duas vezes por dia e ribavirina podem ser coadministrados

		sem ajuste
--	--	------------

FÁRMACOS QUE PROVOCAM DEPENDÊNCIA		
Metadona	Não foi estudado; não se espera interação.	CESENTRI 300 mg duas vezes por dia e metadona podem ser coadministrados sem ajuste da dose.
Buprenorfina	Não foi estudado; não se espera interação.	CESENTRI 300 mg duas vezes por dia e buprenorfina podem ser coadministrados sem ajuste da dose.
FÁRMACOS ANTIDISLIPIDÉMICOS		
Estatinas	Não foi estudado; não se espera interação.	CESENTRI 300 mg duas vezes por dia e estatinas podem ser coadministrados sem ajuste da dose.
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina 0,25 mg Dose única (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Digoxina AUC _t : ↔ 1,00 Digoxina C _{max} : ↔ 1,04 As concentrações de maraviroc não foram calculadas; não se espera interação.	CESENTRI 300 mg duas vezes por dia e digoxina podem ser coadministrados sem ajuste da dose. Não foi estudado o efeito de maraviroc, na dose de 600 mg BID, na digoxina.
CONTRACETIVOS ORAIS		
Etinilestradiol 30 mcg uma vez por dia (maraviroc 100 mg duas vezes por dia)	Etinilestradiol. AUC _t : ↔ 1,00 Etinilestradiol. C _{max} : ↔ 0,99 As concentrações de maraviroc não foram calculadas; não se espera interação.	CESENTRI 300 mg duas vezes por dia e etinilestradiol podem ser coadministrados sem ajuste da dose.
Levonorgestrel 150 mcg uma vez por dia (maraviroc 100 mg duas vezes por dia)	Levonorgestrel. AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Levonorgestrel. C _{max} : ↔ 1,01 As concentrações de maraviroc não foram calculadas; não se espera interação.	CESENTRI 300 mg duas vezes por dia e levonorgestrel podem ser coadministrados sem ajuste da dose.
SEDATIVOS		
Benzodiazepinas		
Midazolam 7,5 mg Dose Única (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Midazolam. AUC: ↔ 1,18 Midazolam. C _{max} : ↔ 1,21 As concentrações de maraviroc não foram calculadas; não se espera interação.	CESENTRI 300 mg duas vezes por dia e midazolam podem ser coadministrados sem ajuste da dose.
PRODUTOS À BASE DE ERVAS		
Hipericão (<i>Hypericum Perforatum</i>)	É esperado que a coadministração de maraviroc com Erva de S. João diminua substancialmente as concentrações de maraviroc e pode originar níveis inferiores aos adequados de maraviroc levando a perda de resposta virológica e possível resistência ao maraviroc.	Não se recomenda o uso concomitante de maraviroc e Erva de S. João ou produtos contendo Erva de S. João.

^a Consultar a Tabela 1 para recomendações posológicas pediátricas de maraviroc quando coadministrado com terapêutica antirretroviral e outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de maraviroc em mulheres grávidas, é limitada. O efeito de maraviroc na gravidez humana é desconhecido. Estudos animais revelaram toxicidade reprodutiva com doses elevadas. Nas espécies estudadas, a principal atividade farmacológica (afinidade para os recetores CCR5) foi limitada (ver secção 5.3). Maraviroc só deve ser utilizado durante a gravidez se o esperado benefício justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se maraviroc é excretado no leite humano. Os dados toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção extensa de maraviroc no leite. Nas espécies estudadas, a principal atividade farmacológica (afinidade para os recetores CCR5) foi limitada. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Recomenda-se que as mulheres infetadas pelo VIH não amamentem os seus lactentes sob nenhuma circunstância para evitar a transmissão do VIH.

Fertilidade

Não existe informação sobre os efeitos de maraviroc na fertilidade humana. Nos ratos, não existiram efeitos adversos na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de maraviroc sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes devem ser informados que foram notificadas tonturas durante o tratamento com maraviroc. Deve ter-se em mente o estado clínico do doente e o perfil de reações adversas de maraviroc quando se considerar a capacidade do doente para conduzir, andar de bicicleta ou operar maquinaria.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Adultos

A avaliação das reações adversas relacionadas com o tratamento baseia-se no conjunto de dados de dois estudos de Fase 2b/3 em doentes adultos com tratamento prévio (MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2) e um estudo em doentes adultos sem tratamento prévio (MERIT), infetados pelo VIH-1 com tropismo para o recetor CCR5 (ver secções 4.4 e 5.1).

As reações adversas mais frequentemente notificadas que ocorreram nos estudos de Fase 2b/3 foram náuseas, diarreia, fadiga e cefaleias. Estas reações adversas foram frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e frequência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas e alterações laboratoriais apresentadas abaixo não estão ajustadas à exposição.

Tabela 3: Reações adversas observadas em ensaios clínicos ou pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
Infeções e infestações	Pneumonia, candidíase esofágica	pouco frequentes
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	Cancro do ducto biliar, linfoma difuso de grandes células B, doença de Hodgkins, metástases ósseas, metástases hepáticas, metástases do peritoneu, cancro nasofaríngeo, carcinoma esofágico	raros
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	frequentes
	Pancitopenia, granulocitopenia	raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão, insónia	frequentes
Doenças do sistema nervoso	Crises epiléticas e distúrbios epiléticos	pouco frequentes
Cardiopatias	Angina de peito	raros
Vasculopatias	Hipotensão ortostática (ver secção 4.4)	pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, flatulência, náuseas	frequentes
Afeções hepato-biliares	Alaninaminotransferase e aspartataminotransferase aumentadas	frequentes
	Hiperbilirrubinemia, gama-glutamilttransferase aumentada	pouco frequentes
	Hepatite tóxica, insuficiência hepática, cirrose hepática, aumento da fosfatase alcalina sérica	raros
	Insuficiência hepática com características alérgicas	muito raros
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	frequentes
	Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise epidérmica tóxica	raros/desconhecido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Miosite, creatinafosfoquinase no sangue aumentada	pouco frequentes
	Atrofia muscular	raros
Doenças renais e urinárias	Falência renal, proteinúria	pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia	frequentes

Descrição de reações adversas selecionadas

Foram notificadas reações de hipersensibilidade tardias, que ocorreram normalmente 2-6 semanas após o início da terapêutica e que incluíram erupção, febre, eosinofilia e reações hepáticas (ver também secção 4.4). Podem ocorrer reações hepáticas e cutâneas como acontecimentos únicos ou em associação.

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de osteonecrose, especialmente em doentes com fatores de risco comumente reconhecidos, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica antirretrovírica combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de síncope causados por hipotensão ortostática.

Alterações laboratoriais

A Tabela 4 mostra as alterações de Grau 3-4 (critério ACTG) com incidência $\geq 1\%$, com base no desvio máximo dos valores dos testes laboratoriais, independentemente dos valores iniciais.

Tabela 4: Alterações de Grau 3-4 (critério ACTG) com incidência $\geq 1\%$, com base no desvio máximo dos valores dos testes laboratoriais, independentemente dos valores iniciais, nos estudos MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2 (conjunto dos dados dos estudos, até 48 semanas)

Parâmetro Laboratorial	Limite	300 mg de maraviroc duas vezes por dia + TBO N =421* (%)	Placebo + TBO N =207* (%)
Afeções hepatobiliares			
Aspartataminotransferase	>5,0 x LSN	4,8	2,9
Alaninaminotransferase	>5,0 x LSN	2,6	3,4
Bilirrubina total	>5,0 x LSN	5,5	5,3
Doenças gastrointestinais			
Amilase	>2,0 x LSN	5,7	5,8
Lipase	>2,0 x LSN	4,9	6,3
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Contagem absoluta de neutrófilos	<750/mm ³	4,3	1,9

LSN: Limite superior do normal

TBO: Terapêutica de Base Otimizada

* Percentagens baseadas no número total de doentes avaliados para cada parâmetro laboratorial

Os estudos MOTIVATE foram prolongados além das 96 semanas, com uma fase observacional prolongada para 5 anos para avaliar a segurança a longo prazo de maraviroc. A Segurança a Longo Prazo/Parâmetros de Avaliação Seleccionados (SLP/PAS) incluíram morte, acontecimentos definidores de SIDA, insuficiência hepática, enfarte do miocárdio/isquemia cardíaca, neoplasias, rabdomiólise e outros acontecimentos infecciosos graves com o tratamento com maraviroc. Nesta fase observacional, a incidência destes parâmetros de avaliação seleccionados para indivíduos a tomar maraviroc foi consistente com a incidência observada em pontos anteriores dos estudos.

Em doentes sem tratamento prévio, a incidência de alterações laboratoriais de grau 3 e 4, foi semelhante entre os grupos de tratamento maraviroc e efavirenz, usando o critério ACTG.

População pediátrica

O perfil de reações adversas em doentes pediátricos baseia-se em dados de segurança de 48 Semanas do estudo A4001031 em que 103 doentes com terapêutica anterior, infetados com o VIH com idades compreendidas entre 2 e ≤ 18 anos receberam maraviroc duas vezes por dia com terapêutica de base otimizada (TBO). No global, o perfil de segurança em doentes pediátricos foi semelhante ao observado em estudos clínicos com adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V*.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A dose mais elevada administrada em estudos clínicos foi de 1.200 mg. A reação adversa limitante da dose foi hipotensão ortostática.

O prolongamento do intervalo QT foi observado em cães e macacos em concentrações plasmáticas 6 e 12 vezes, respetivamente, concentrações esperadas em seres humanos com a dose máxima recomendada de 300 mg duas vezes por dia. No entanto, em estudos clínicos de Fase 3, utilizando a dose recomendada de maraviroc, ou num estudo específico de farmacocinética para avaliar o potencial de maraviroc para prolongar o intervalo QT, não se observou um prolongamento clinicamente significativo do intervalo QT, comparativamente a placebo + TBO.

Controlo

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com maraviroc. O tratamento da sobredosagem deve consistir em medidas de suporte gerais, incluindo a manutenção do doente em posição horizontal, avaliação cuidadosa dos sinais vitais, tensão arterial e ECG.

Se indicado, a eliminação do maraviroc ativo não absorvido pode conseguir-se por emese ou lavagem gástrica. Adicionalmente, para ajudar na remoção da substância ativa não absorvida pode também administrar-se carvão ativado. Uma vez que maraviroc se liga moderadamente às proteínas, a diálise pode ser benéfica para a remoção deste medicamento. Quando disponíveis, devem ser aplicadas medidas adicionais tal como recomendado pelo centro nacional de venenos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antivíricos para uso sistémico, outros antivíricos, código ATC: J05AX09

Mecanismo de ação

Maraviroc é um membro de uma classe terapêutica designada antagonistas dos recetores CCR5. O maraviroc liga-se seletivamente ao recetor humano da quimiocina CCR5, impedindo o VHI-1 com tropismo para o recetor CCR5 de entrar nas células.

Atividade antivírica *in vitro*

Maraviroc não tem atividade antivírica *in vitro* contra vírus que podem utilizar o CXCR4 como correceptor de entrada (vírus com tropismo duplo ou tropismo para o CXCR4, designados como vírus que “utilizam o CXCR4” mais abaixo). O valor sérico ajustado de EC90 em 43 isolados clínicos primitivos de VIH-1 foi de 0,57 (0,06 - 10,7) ng/ml, sem alterações significativas entre diferentes subtipos testados. A atividade antivírica de maraviroc contra o VIH-2 não foi avaliada. Para mais informação consultar a secção de farmacologia do Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) de CELSENTRI no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A associação de maraviroc, quando utilizada com outros medicamentos antirretrovirais em cultura celular, não foi antagonista de uma gama de NRTIs, NNRTIs, IPs ou do inibidor da fusão do VIH enfuvirtida.

Evasão Viroológica

A evasão virológica ao maraviroc pode ocorrer por 2 vias: a emergência de vírus pré-existentes que podem utilizar o CXCR4 como correceptor de entrada (vírus que utilizam o CXCR4) ou a seleção de vírus que continuam a utilizar exclusivamente o CCR5 ligado ao fármaco (vírus com tropismo para o CCR5).

In vitro

As variantes do VIH-1 com sensibilidade reduzida ao maraviroc foram selecionadas *in vitro*, após passagem em série de 2 vírus com tropismo para o CCR5 (0 estirpes laboratoriais, 2 isolados clínicos). Os vírus resistentes ao maraviroc permaneceram com tropismo ao CCR5 e não houve conversão de vírus com tropismo para o CCR5 para vírus que utilizam o CXCR4.

Resistência fenotípica

As curvas de resposta de concentração para os vírus resistentes ao maraviroc foram fenotipicamente caracterizadas como curvas que não atingiram 100% de inibição em ensaios que utilizaram diluições em série de maraviroc (<100% do valor máximo inibitório em percentagem (MPI – *maximal percentage inhibition*)). O IC₅₀/IC₉₀ tradicional não foi um parâmetro útil na determinação da resistência fenotípica, uma vez que estes valores estavam, por vezes, inalterados, apesar da redução significativa da sensibilidade.

Resistência genotípica

Verificou-se que as mutações se acumulavam na glicoproteína gp 120 do invólucro (a proteína vírica que se liga ao correceptor CCR5). A posição destas mutações não foi consistente entre diferentes isolados. Desconhece-se a relevância destas mutações para a sensibilidade ao maraviroc noutros vírus.

Resistência cruzada in vitro

Em cultura celular, os isolados clínicos do VIH-1 resistentes aos NRTIs, NNRTIs, IPs e enfuvirtida foram todos sensíveis ao maraviroc. Os vírus resistentes ao maraviroc que surgiram *in vitro* permaneceram sensíveis ao inibidor da fusão enfuvirtida e ao IP, saquinavir.

In vivo

Doentes Adultos Sujeitos a Tratamento Prévio

Nos estudos principais (MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2), 7,6% dos doentes sofreram alteração no resultado do tropismo, de tropismo CCR5 para tropismo CXCR4 ou tropismo duplo/misto entre a triagem e o início do estudo (período de 4-6 semanas).

Falência com vírus que utilizam o CXCR4

Na falência da terapêutica foram detetados vírus que utilizavam o CXCR4 em aproximadamente 60% dos indivíduos com falência ao tratamento com maraviroc, comparativamente a 6% dos indivíduos com falência ao tratamento no braço placebo + TBO. Para investigar a provável origem dos vírus que utilizavam o CXCR4 durante o tratamento, foi realizada uma análise clonal detalhada em vírus de 20 indivíduos representativos (16 indivíduos do braço maraviroc e 4 indivíduos do braço placebo + TBO), nos quais foram detetados vírus que utilizavam o CXCR4 aquando da falência da terapêutica. Esta análise indicou que os vírus que utilizavam o CXCR4 emergiram de um reservatório pré-existente de vírus que utilizavam o CXCR4, não detetados inicialmente, mais do que de mutações de vírus com tropismo para o CCR5, presentes inicialmente. Uma análise ao tropismo após falência da terapêutica com maraviroc com vírus que utilizam o CXCR4 em doentes com vírus CCR5 na linha de base, demonstrou que, a população vírica reverteu para tropismo para o CCR5 em 33 de 36 doentes com seguimento superior a 35 dias.

Com base na informação disponível, na altura da falência com vírus que utilizavam o CXCR4, o padrão de resistência a outros antirretrovirais parece ser semelhante ao padrão da população com tropismo para o CCR5, no início do estudo. Por esse motivo, na seleção do regime terapêutico, deve assumir-se que os vírus incluídos na população de vírus que utilizam o CXCR4, previamente indetetável (isto é, população vírica minoritária) têm o mesmo padrão de resistência que a população com tropismo para o CCR5.

Falência com vírus com tropismo para o CCR5

Resistência fenotípica

Em doentes com vírus com tropismo para o CCR5 na altura da falência do tratamento com maraviroc, 22 dos 58 doentes tinham vírus com sensibilidade reduzida ao maraviroc. Nos restantes 36 doentes, não houve evidência de vírus com sensibilidade reduzida, como identificado por análises virológicas exploratórias, num grupo representativo. O último grupo apresentou marcadores indicativos de fraca adesão (níveis do fármaco baixos e variáveis e, frequentemente, um resultado de sensibilidade residual elevada para a TBO). Em doentes com falência à terapêutica, apenas com vírus com tropismo para o CCR5, o maraviroc pode ser ainda considerado ativo se o valor de MPI for $\geq 95\%$ (ensaio *PhenoSense Entry*). Não foi determinada a atividade residual *in vivo* para vírus com valores de MPI $< 95\%$.

Resistência genotípica

Um número relativamente pequeno de indivíduos a receber terapêutica contendo maraviroc falharam com resistência fenotípica (i.e. a capacidade de utilizar o CCR5 ligado ao fármaco com MPI $< 95\%$). Até à data, não foi(foram) identificada(s) mutação(ões). As substituições do amino ácido gp120 identificadas até agora são dependentes do contexto e inerentemente imprevisíveis no que diz respeito à suscetibilidade ao maraviroc.

Doentes Pediátricos Sujeitos a Tratamento Prévio

Na análise da Semana 48 (N=103), foram detetados vírus sem tropismo para o CCR5 em 5/23 (22%) indivíduos em deterioração virológica. Um outro indivíduo tinha vírus com tropismo para o CCR5 com sensibilidade reduzida a maraviroc com deterioração virológica, embora tal não se tenha mantido no final do tratamento. Os indivíduos com deterioração virológica normalmente aparentam ter uma baixa adesão quer ao maraviroc quer aos elementos antirretrovirais dos seus regimes. No geral, os mecanismos de resistência a maraviroc observados nesta população pediátrica com tratamento prévio foram semelhantes aos observados nas populações adultas.

Resultados clínicos

Estudos em Doentes Adultos Infetados com o Vírus com Tropismo para o CCR5 com Terapêutica Prévia

A eficácia clínica de maraviroc (em associação com outros medicamentos antirretrovirais) foi investigada em dois estudos principais, aleatorizados, com dupla ocultação, multicêntricos (MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2, n=1076) através dos níveis plasmáticos de ARN VIH-1 e contagem de células CD4+, em doentes infetados pelo VIH-1 com tropismo para o CCR5, determinado pelo ensaio *Monogram Trofile*.

Os doentes elegíveis para estes estudos foram expostos anteriormente a, pelo menos, 3 classes de medicamentos antirretrovirais [≥ 1 NRTIs, ≥ 1 NNRTIs, ≥ 2 IPs, e/ou enfuvirtida], ou resistência documentada a, pelo menos, um membro de cada classe. Os doentes foram aleatorizados num rácio de 2:2:1, para receberem 300 mg de maraviroc (dose equivalente) uma vez por dia, duas vezes por dia, ou placebo em associação com terapêutica de base otimizada que consistia em 3 a 6 medicamentos antirretrovirais (excluindo o ritonavir em baixa dose). A TBO foi selecionada com base na história terapêutica prévia dos indivíduos e medição da resistência vírica genotípica e fenotípica basal.

Tabela 5: Características demográficas e basais dos doentes (conjunto dos dados dos estudos MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2)

Características demográficas e basais	Maraviroc 300 mg duas vezes por dia + TBO N = 426	Placebo + TBO N = 209
Idade (anos)	46,3	45,7
(Intervalo, anos)	21-73	29-72
Sexo Masculino	89,7%	88,5%
Raça (Branca/Negra/Outra)	85,2% / 12% / 2,8%	85,2% / 12,4% / 2,4%
Média Basal de ARN VIH-1 (log ₁₀ cópias/ml)	4,85	4,86
Número Médio Basal de Células CD4+ (células/mm ³) (intervalo, células/mm ³)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Carga Vírica na triagem ≥100.000 cópias/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Número Basal de Células CD4+ <200 células/mm ³	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Número (Porcentagem) de doentes com classificação GSS ¹ :		
0	102 (23,9%)	51 (24,4%)
1	138 (32,4%)	53 (25,4%)
2	80 (18,8%)	41 (19,6%)
≥3	104 (24,4%)	59 (28,2%)

¹Com base no ensaio de resistência de Gene/Seq.

Nos estudos clínicos principais foi incluído um número limitado de doentes de outras etnias, que não a Caucasiana, pelo que a informação disponível nestas populações de doentes é muito limitada.

O aumento médio do número de células CD4+, desde o início do estudo, em doentes em falência que demonstraram uma alteração do resultado de tropismo para duplo/misto ou CXCR4, foi superior no grupo de 300 mg de maraviroc duas vezes por dia + TBO (+ 56 células/mm³), relativamente ao aumento observado em doentes com placebo + TBO (+ 13,8 células/mm³), independentemente do tropismo.

Tabela 6: Resultados de eficácia à semana 48 (conjunto dos dados dos estudos MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2)

Resultados	Maraviroc 300 mg duas vezes por dia + TBO N=426	Placebo + TBO N=209	Diferença¹ (Intervalo de Confiança²)
ARN VIH-1 Alteração média desde o início (log cópias/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327; -0,783)
Percentagem de doentes com ARN VIH-1 <400 cópias/ml	56,1%	22,5%	Razão de probabilidades: 4,76 (3,24; 7,00)
Percentagem de doentes com ARN VIH-1 <50 cópias/ml	45,5%	16,7%	Razão de probabilidades: 4,49 (2,96; 6,83)
Número de células CD4+ Alteração média desde o início (células/μl)	122,78	59,17	63,13 (44,28; 81,99) ²

¹ valores $p < 0,0001$

² Para todos os parâmetros de avaliação de eficácia, os intervalos de confiança foram de 95%, exceto para ARN VIH-1 alteração desde o início, que foi de 97,5%.

Numa análise retrospectiva dos estudos MOTIVATE com um ensaio mais sensível para a triagem de tropismo (*Trofile ES*), em doentes com vírus com tropismo apenas para CCR5 detetado no início do estudo, a taxa de resposta (<50 cópias/ml à semana 48) foi de 48,2% nos doentes tratados com maraviroc + TBO (n=328) e de 16,3% nos doentes tratados com placebo + TBO (n=178).

Em todos os subgrupos de doentes analisados (ver Tabela 7), 300 mg de maraviroc duas vezes por dia + TBO foi superior a placebo + TBO. Os doentes com um número basal muito baixo de células CD4+ (isto é <50 células/ μ l) obtiveram resultados menos favoráveis. Este subgrupo teve um elevado grau de marcadores de mau prognóstico, isto é, resistência considerável e elevadas cargas víricas basais. No entanto, ainda ficou demonstrado um benefício significativo do tratamento com maraviroc, comparativamente a placebo + TBO (ver Tabela 7).

Tabela 7: Proporção de doentes que atingiram <50 cópias/ml à semana 48, por subgrupo (conjunto dos dados dos estudos MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2)

Subgrupos	ARN VIH-1 <50 cópias/ml	
	Maraviroc 300 mg duas vezes por dia + TBO N=426	Placebo + TBO N=209
Triagem ARN VIH-1(cópias/ml)		
<100.000	58,4%	26,0%
\geq 100.000	34,7%	9,5%
Nº basal de células CD4+ (células/ μ l):		
<50	16,5%	2,6%
50-100	36,4%	12,0%
101-200	56,7%	21,8%
201-350	57,8%	21,0%
\geq 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%
\geq 3	62%	38,6%

¹Com base na classificação GSS.

Estudos em Doentes Adultos Infetados com Vírus Sem Tropismo para CCR5 com Terapêutica Prévia

O estudo A4001029 foi um estudo exploratório em doentes infetados com VIH-1 com tropismo duplo/misto ou CXCR4, com um desenho semelhante ao desenho dos estudos MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2. A utilização de maraviroc não foi associada a uma diminuição significativa no ARN VIH-1 em comparação com o placebo neste indivíduos e não se verificou nenhum efeito adverso na contagem de células CD4+.

Estudos em Doentes Adultos Infetados com Vírus com Tropismo para CCR5 sem Tratamento Prévio

Um estudo (MERIT) aleatorizado, em dupla ocultação, explorou maraviroc *versus* efavirenz, ambos em combinação com zidovudina/lamivudina (n =721, 1:1). Após 48 semanas de tratamento, maraviroc não atingiu a não-inferioridade ao efavirenz para o parâmetro de avaliação de ARN VIH-1 <50 cópias/ml (65,3 vs. 69,3%, respetivamente, menor confiança vinculada – 11,9%). Um número superior de doentes tratados com maraviroc suspenderam o tratamento devido à falta de eficácia (43 vs. 15) e entre os doentes com falta de eficácia, a proporção que adquiriu resistência aos NRTIs (lamivudina, principalmente) foi superior no braço de maraviroc. Poucos doentes suspenderam o tratamento com maraviroc devido a acontecimentos adversos (15 vs. 49).

Estudos em Doentes Adultos Coinfetados com o vírus da Hepatite B e/ou Hepatite C

A segurança hepática de maraviroc em combinação com outros fármacos antirretrovirais em indivíduos infetados pelo VIH-1 com tropismo para o CCR5 com ARN VIH <50 cópias/ml, coinfetados com o vírus da Hepatite C e/ou Hepatite B, foi avaliada num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com placebo. 70 indivíduos (Classe Child-Pugh A, n=64, Classe Child-Pugh B, n=6) foram aleatorizados para o grupo de maraviroc e 67 indivíduos (Classe Child-Pugh A, n=59, Classe Child-Pugh B, n=8) foram aleatorizados para o grupo de placebo.

O objetivo principal avaliou a incidência de anomalias da ALT de Grau 3 e 4 (>5 vezes o limite superior do normal (ULN) se na linha de base $ALT \leq ULN$; ou 3,5 vezes a linha de base se na linha de base $ALT > ULN$) à Semana 48. Um indivíduo em cada braço de tratamento atingiu o objetivo primário à Semana 48 (à Semana 8 para placebo e Semana 36 para o braço maraviroc).

Estudos em Doentes Pediátricos Infetados com Vírus com tropismo para o CCR5 com Terapêutica Anterior

O estudo A4001031 é um ensaio aberto, multicêntrico em doentes pediátricos (com idades compreendidas entre os 2 anos e menos de 18 anos) infetados com VIH-1 com tropismo para o CCR5, determinado pelo ensaio de sensibilidade aumentada *Trofile*. Era necessário que os indivíduos tivessem ARN VIH superior a 1.000 cópias por ml aquando do Rastreio.

Todos os indivíduos (n = 103) receberam maraviroc duas vezes por dia e TBO. A posologia de maraviroc baseou-se na área de superfície corporal e as doses foram ajustadas tendo em conta se o indivíduo estava a receber inibidores e/ou indutores potentes da CYP3A.

Em doentes pediátricos com teste de tropismo com sucesso, foi detetado vírus com tropismo duplo misto/CXCR4 em cerca de 40% das amostras de rastreio (8/27, 30% em 2-6 anos de idade, 31/81, 38% em 6-12 anos de idade e 41/90, 46% em 12-18 anos de idade), salientando a importância do teste de tropismo também na população pediátrica.

A população era 52% do sexo feminino e 69% era de raça negra, com uma idade média de 10 anos (intervalo: 2 anos a 17 anos). Na linha de base, o ARN VIH plasmático médio foi de 4,3 \log_{10} cópias/ml (intervalo 2,4 a 6,2 \log_{10} cópias/ml), a contagem média de células CD4+ foi de 551 células/mm³ (intervalo de 1 a 1654 células/mm³) e a percentagem média de CD4+ foi de 21% (intervalo de 0% a 42%).

Nas 48 semanas, utilizando uma análise descontinuação igual a falência, esquecimento ou mudança, 48% dos indivíduos tratados com maraviroc e TBO atingiram ARN VIH-1 plasmático inferior a 48 cópias/ml e 65% dos indivíduos atingiram ARN VIH-1 plasmático inferior a 400 cópias/ml. O aumento da contagem (percentagem) média de células CD4+ aumentou desde a linha de base até à Semana 48 foi de 247 células/mm³ (5%).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção de maraviroc é variável, com picos múltiplos. O pico médio das concentrações plasmáticas de maraviroc é atingido em 2 horas (intervalo entre 0,5-4 horas), após a administração de doses orais únicas de 1 comprimido de 300 mg, administrado a voluntários saudáveis. A farmacocinética de maraviroc oral não é proporcional à dose, no intervalo de doses. A biodisponibilidade absoluta de uma dose de 100 mg é de 23% e espera-se que seja de 33% com doses de 300 mg. O maraviroc é um substrato para o transportador de efluxo glicoproteína P.

A coadministração de um comprimido de 300 mg com um pequeno-almoço rico em gorduras reduziu, em 33%, a C_{max} e AUC de maraviroc e a coadministração de 75 mg de solução oral com um pequeno-almoço rico em gorduras reduziu a AUC de maraviroc em 73% nos voluntários saudáveis

adultos. Estudos com os comprimidos demonstraram um efeito reduzido dos alimentos com doses mais elevadas.

Nos estudos com adultos (utilizando formulações em comprimidos) ou no estudo pediátrico (utilizando quer as formulações em comprimidos quer a solução oral) não houve restrição de alimentos. Os resultados não indicaram quaisquer preocupações relevantes relativamente à eficácia ou à segurança relacionadas com as condições de posologia em jejum ou com alimentos. Deste modo, os comprimidos e a solução oral de maraviroc podem ser administrados com ou sem alimentos, nas doses recomendadas em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 2 anos e com peso corporal de, pelo menos, 10 kg (ver secção 4.2).

Distribuição

Maraviroc liga-se às proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente 76%) e demonstra afinidade moderada para a albumina e glicoproteína ácida alfa-1. O volume de distribuição de maraviroc é de, aproximadamente, 194 l.

Biotransformação

Estudos em seres humanos e *in vitro* que utilizaram microssomas hepáticos humanos e enzimas expressas, demonstraram que maraviroc é metabolizado, principalmente, pelo citocromo P450, em metabolitos que são, essencialmente, inativos contra o VIH-1. Estudos *in vitro* indicam que a CYP3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo do maraviroc. Estudos *in vitro* indicam também que as enzimas polimórficas CYP2C9, CYP2D6 e CYP2C19 não contribuem significativamente para o metabolismo do maraviroc.

Após uma dose oral única de 300 mg, maraviroc é o principal componente circulante (aproximadamente 42% de radioatividade). Em humanos, o metabolito circulante com maior significado é uma amina secundária (aproximadamente 22% de radioatividade), formada por N-desalquilação. Este metabolito polar não tem atividade farmacológica significativa. Outros metabolitos são produtos de mono-oxidação e são apenas pequenos componentes da radioatividade plasmática.

Eliminação

Foi realizado um estudo de equilíbrio de massa/eliminação, utilizando uma dose única de 300 mg de maraviroc marcado com C¹⁴. Aproximadamente, 20% de maraviroc marcado com radioatividade foi recuperado na urina e 76% foi recuperado nas fezes, durante 168 horas. Maraviroc foi o componente major presente na urina (média de 8% da dose) e fezes (média de 25% das doses). O restante foi excretado sob a forma de metabolitos. Após administração intravenosa (30 mg), a semivida de maraviroc foi de 13,2 horas, 22% da dose foi excretada na forma inalterada na urina e os valores da depuração total e depuração renal foram de 44,0 l/h e 10,17 l/h, respetivamente.

Populações especiais de doentes:

População pediátrica

A farmacocinética intensiva de maraviroc foi avaliada em 50 doentes pediátricos infetados com VIH-1, com tropismo para o CCR5, com terapêutica anterior com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos (com peso entre 10,0 e 57,6 kg) na etapa de determinação da dose do ensaio clínico A4001031. As doses foram administradas com alimentos nos dias da avaliação farmacocinética intensiva e otimizadas para atingir uma concentração média acima do intervalo posológico (C_{avg}) de superior a 100 ng/ml; fora isso, maraviroc foi administrado com ou sem alimentos. A dose inicial de maraviroc foi escalada das doses em adultos utilizando uma área de superfície corporal (ASC) de 1,73 m² para as bandas com base na ASC (m²) de crianças e adolescentes. Adicionalmente, a posologia baseou-se no facto dos indivíduos estarem a receber inibidores potentes da CYP3A (38/50), indutores potentes da CYP3A (2/50) ou outros medicamentos concomitantes que não são inibidores nem indutores potentes da CYP3A (10/50) como parte da TBO. A escassa farmacocinética foi avaliada em todos os indivíduos

incluindo os 48 indivíduos adicionais a receber inibidores potentes da CYP3A que não fizeram parte da etapa de determinação da dose. O impacto de inibidores e/ou indutores potentes da CYP3A nos parâmetros farmacocinéticos de maraviroc em doentes pediátricos foi semelhante ao observado em adultos.

As bandas com base na ASC (m²) foram modificadas para bandas com base no peso (kg) para simplificar a posologia e para reduzir erros posológicos (ver secção 4.2). A utilização de doses baseadas no peso (kg) em crianças e adolescentes infetados com VIH-1 com terapêutica anterior resulta em exposições ao maraviroc semelhantes às observadas em adultos com terapêutica anterior a receber doses recomendadas com medicações concomitantes. Não foi estabelecida a farmacocinética do maraviroc em doentes pediátricos com idade inferior a 2 anos (ver secção 4.2).

Idosos

Foram realizadas análises à população dos estudos de Fase 1/2a e Fase 3 (16-65 anos de idade) e não se observou efeito da idade (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Um estudo comparou a farmacocinética de uma dose única de 300 mg de maraviroc em indivíduos com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min, n=6) e doença renal terminal com voluntários saudáveis (n=6). A média geométrica AUC_{inf} (CV%) para o maraviroc foi a seguinte: voluntários saudáveis (função renal normal) 1348,4 ng.h/ml (61%), compromisso renal grave 4367,7 ng.h/ml (52%); doença renal terminal (dose após diálise) 2677,4 ng.h/ml (40%) e doença renal terminal (dose prévia à diálise) 2805,5 ng.h/ml (45%). A C_{max} (CV%) foi de 335,6 ng/ml (87%) em voluntários saudáveis (função renal normal); 801,2 ng/ml (56%) no compromisso renal grave; 576,7 ng/ml (51%) na doença renal terminal (dose após diálise) e 478,5 ng/ml (38%) na doença renal terminal (dose prévia à diálise). A diálise teve um efeito mínimo na exposição em indivíduos com doença renal terminal. As exposições observadas em indivíduos com compromisso renal grave e doença renal terminal estavam dentro do intervalo observado em estudos de dose única com maraviroc 300 mg realizados em voluntários saudáveis com função renal normal. Deste modo, não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal tratados com maraviroc sem um potente inibidor da CYP3A4 (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

Adicionalmente, o estudo comparou a farmacocinética de doses múltiplas de maraviroc em associação com saquinavir/ritonavir 1000/100 mg BID (um inibidor potente da CYP3A4), durante 7 dias em indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina > 50 e ≤ 80 ml/min, n=6) e compromisso renal moderado (depuração da creatinina ≥ 30 e ≤ 50 ml/min, n=6) e voluntários saudáveis (n=6). Os indivíduos receberam 150 mg de maraviroc em frequências de dose diferentes (voluntários saudáveis - a cada 12 horas; compromisso renal ligeiro - a cada 24 horas; compromisso renal moderado - a cada 48 horas). A concentração média (C_{med}) de maraviroc para além das 24 horas foi de 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml e 223,7 ng/ml para indivíduos com função renal normal, compromisso renal ligeiro e moderado respetivamente. A C_{med} de maraviroc 24-48 horas para indivíduos com compromisso renal moderado foi baixa (C_{med}: 32,8 ng/ml). Deste modo, frequências de posologia superiores a 24 horas em indivíduos com compromisso renal pode resultar em exposição inadequada entre 24-48 horas.

O ajuste de dose é necessário em doentes com compromisso renal tratados com maraviroc com inibidores potentes da CYP3A4 (ver secções 4.2 e 4.4 e 4.5).

Compromisso hepático

Maraviroc é principalmente metabolizado e eliminado pelo fígado. Um estudo comparou a farmacocinética de uma dose única de 300 mg de maraviroc em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh classe A, n=8) e moderado (Child-Pugh classe B, n=8), comparativamente a indivíduos saudáveis (n=8). A média geométrica do rácio para a C_{max} e AUC foi, respetivamente, 11% e 25% superior para indivíduos com compromisso hepático ligeiro, e de 32% e 46% superior,

respetivamente, para indivíduos com compromisso hepático moderado, comparativamente a indivíduos com função hepática normal. Os efeitos do compromisso hepático moderado podem ser subestimados devido à informação limitada em doentes com capacidade metabólica diminuída e depuração renal elevada. Os resultados devem, por isso, ser interpretados com precaução. Não foi estudada a farmacocinética de maraviroc em indivíduos com compromisso hepático grave (ver secções 4.2 e 4.4).

Raça

Não foram observadas diferenças relevantes entre indivíduos Caucasianos, Asiáticos e Negros. Não foi avaliada farmacocinética nas outras raças.

Sexo

Não foram observadas diferenças relevantes na farmacocinética.

Farmacogenómica

A farmacocinética de maraviroc depende da atividade e do nível de expressão da CYP3A5, que pode ser modulado por alteração genética. Os indivíduos com uma CYP3A5 funcional (alelo CYP3A5*1) demonstraram ter uma exposição reduzida a maraviroc em comparação com indivíduos com atividade CYP3A5 defeituosa (por ex., CYP3A5*3, CYP3A5*6 e CYP3A5*7). A frequência alélica da CYP3A5 depende da etnicidade: a maioria dos Caucasianos (~90%) são metabolizadores fracos dos substratos da CYP3A5 (i.e., indivíduos sem cópia de alelos CYP3A5 funcionais) enquanto que aproximadamente 40% dos Afro-Americanos e 70% dos Africanos Subsarianos são metabolizadores extensivos (i.e., indivíduos com duas cópias de alelos CYP3A5 funcionais).

Num estudo de Fase 1, realizado em indivíduos saudáveis, os indivíduos de raça negra com um genótipo da CYP3A5 conferindo extenso metabolismo ao maraviroc (2 alelos CYP3A5*1; n=12) tiveram uma AUC 37% e 26% inferior quando lhes foi administrado maraviroc 300 mg duas vezes por dia em comparação com indivíduos de raça negra (n=11) e Caucasianos (n=12) com genótipo da CYP3A5 conferindo metabolismo fraco ao maraviroc (sem alelo CYP3A5*1), respetivamente. A diferença na exposição ao maraviroc entre metabolizadores lentos e rápidos da CYP3A5 foi reduzida quando maraviroc foi administrado em conjunto com um inibidor potente da CYP3A: metabolizadores extensivos da CYP3A5 (n=12) tiveram uma AUC de maraviroc 17% inferior em comparação com metabolizadores fracos da CYP3A5 (n=11) com uma posologia de maraviroc 150 mg uma vez por dia na presença de darunavir/cobicistate (800/150 mg).

Todos os indivíduos no estudo de Fase 1 atingiram concentrações de C_{avg} que se demonstrou estarem associadas a eficácia virológica quase máxima com maraviroc (75 ng/ml) no estudo de Fase 3 em doentes adultos sem tratamento prévio (MERIT). Assim, apesar das diferenças na prevalência do genótipo da CYP3A5 por raça, o efeito do genótipo da CYP3A5 na exposição a maraviroc não é considerado clinicamente significativo e não é necessário nenhum ajuste posológico de maraviroc de acordo com o genótipo da CYP3A5, raça ou etnicidade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A principal atividade farmacológica (afinidade para o recetor CCR5) esteve presente no macaco (ocupação dos recetores a 100%) e limitada no ratinho, rato, coelho e cão. Não foram notificadas consequências adversas significativas em ratos e no ser humano devido à carência de recetores CCR5 por remoção genética.

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que maraviroc tem potencial para aumentar o intervalo QT, em doses supratrapêuticas, sem evidência de arritmia.

Estudos de toxicidade de dose repetida em ratos identificaram o fígado como o órgão alvo primário para a toxicidade (aumento nas transaminases, hiperplasia do canal biliar e necrose).

Foi avaliado o potencial carcinogênico do maraviroc por um estudo com ratinhos transgênicos com a duração de 6 meses e um estudo em ratos com 24 meses de duração. Em ratinhos, não foi notificado um aumento estatisticamente significativo na incidência de tumores, com a exposição sistêmica de 7 a 39 vezes a exposição humana de 300 mg duas vezes por dia (medição da AUC 0-24h da forma livre). Em ratos, a administração de maraviroc numa exposição sistêmica 21 vezes a exposição humana esperada, produziu adenomas da tireoide associados a alterações hepáticas adaptativas. Estes resultados são considerados de baixa relevância para os seres humanos. Adicionalmente, foram notificados colangiocarcinomas (2/60 machos em doses de 900 mg/kg) e colangiomas (1/60 fêmeas em doses de 500 mg/kg) no estudo em ratos à exposição sistêmica de, pelo menos, 15 vezes a exposição livre esperada em seres humanos.

Maraviroc não foi mutagênico ou genotóxico numa série de ensaios *in vitro* e *in vivo*, incluindo mutação reversa bacteriana, aberrações cromossômicas em linfócitos humanos e micronúcleos na medula óssea do ratinho.

Maraviroc não diminuiu o acasalamento ou a fertilidade de ratos machos ou fêmeas, e não afetou o esperma de ratos machos tratados com doses até 1000 mg/kg. A exposição a este nível da dose correspondeu a 39 vezes a AUC livre clinicamente estimada para uma dose de 300 mg duas vezes por dia.

Foram realizados estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos com doses até 39 e 34 vezes a AUC livre clinicamente estimada para uma dose de 300 mg duas vezes por dia. Em coelhos, 7 fetos tiveram malformações externas em doses maternas tóxicas, e 1 feto à dose de 75 mg/kg.

Foram realizados estudos de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, com doses até 27 vezes a AUC livre clinicamente estimada para uma dose de 300 mg duas vezes ao dia. Foi observado um ligeiro aumento na atividade motora de ratos machos lactentes ou adultos, no entanto, não foram observados efeitos em fêmeas. Outros parâmetros de desenvolvimento na descendência, incluindo fertilidade e desempenho reprodutivo, não foram afetados pela administração materna de maraviroc.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Hidrogenofosfato de cálcio anidro
Carboximetilamido sódico
Estearato de magnésio

Revestimento

Álcool polivinílico
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Lecitina de soja
Indigotina (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

CELSENTRI 25 mg comprimidos revestidos por película

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho de polipropileno, resistente à abertura por crianças, e folha de alumínio/polietileno selada pelo calor, contendo 120 comprimidos revestidos por película.

CELSENTRI 75 mg comprimidos revestidos por película

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho de polipropileno, resistente à abertura por crianças, e folha de alumínio/polietileno selada pelo calor, contendo 120 comprimidos revestidos por película.

CELSENTRI 150 mg comprimidos revestidos por película

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho de polipropileno, resistente à abertura por crianças, e folha de alumínio/polietileno selada pelo calor, contendo 180 comprimidos revestidos por película.

Blisters de policloreto de vinilo (PVC) com folha de cobertura de alumínio/tereftalato de polietileno (PET) resistente à abertura por crianças em embalagens de cartão contendo 30, 60, 90 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas de 180 (2 embalagens de 90) comprimidos revestidos por película.

CELSENTRI 300 mg comprimidos revestidos por película

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho de polipropileno, resistente à abertura por crianças, e folha de alumínio/polietileno selada pelo calor, contendo 180 comprimidos revestidos por película.

Blisters de policloreto de vinilo (PVC) com folha de cobertura de alumínio/tereftalato de polietileno (PET) resistente à abertura por crianças em embalagens de cartão contendo 30, 60, 90 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas de 180 (2 embalagens de 90) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CELENTRI 25 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/07/418/011

CELENTRI 75 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/07/418/012

CELENTRI 150 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/07/418/001 (180 comprimidos)
EU/1/07/418/002 (30 comprimidos)
EU/1/07/418/003 (60 comprimidos)
EU/1/07/418/004 (90 comprimidos)
EU/1/07/418/005 (2 x 90 comprimidos – embalagem múltipla)

CELENTRI 300 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/07/418/006 (180 comprimidos)
EU/1/07/418/007 (30 comprimidos)
EU/1/07/418/008 (60 comprimidos)
EU/1/07/418/009 (90 comprimidos)
EU/1/07/418/010 (2 x 90 comprimidos – embalagem múltipla)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de setembro de 2007
Data da última renovação: 20 de julho de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

CESENTRI 20 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução oral contém 20 mg de maraviroc.

Excipiente de efeito conhecido: cada ml de solução oral contém 1 mg de benzoato de sódio (E211).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

Solução oral, límpida, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

CESENTRI, em associação com outros medicamentos antirretrovirais, é indicado para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 2 anos e com peso corporal de, pelo menos, 10 kg sujeitos a tratamento prévio, infetados pelo VIH-1 com tropismo detetável apenas para o recetor CCR5 (ver secções 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico experiente no controlo da infeção pelo VIH.

Posologia

Antes de tomar CESENTRI tem de se confirmar que apenas é detetável VIH-1 com tropismo para o CCR5 (isto é, não é detetável vírus com tropismo duplo/misto ou tropismo para o CXCR4), utilizando um método de deteção sensível e adequadamente validado numa amostra de sangue recém colhida. O ensaio *Monogram Trofile* foi utilizado nos ensaios clínicos de CESENTRI (ver secções 4.4 e 5.1). O tropismo vírico não pode ser previsto com segurança pela história terapêutica e avaliação de amostras prévias.

Atualmente não existe informação sobre a reutilização de CESENTRI em doentes que à data tenham VIH-1 com tropismo detetável para o CCR5, mas história de falência com CESENTRI (ou outros antagonistas do CCR5) com vírus com tropismo duplo/misto ou tropismo ao CXCR4. Não existe informação sobre a substituição de um medicamento de outra classe terapêutica antirretrovírica por CESENTRI, em doentes virologicamente deprimidos. Devem considerar-se opções de tratamento alternativas.

Adultos

A dose recomendada de CESENTRI é de 150 mg (com inibidor potente da CYP3A com ou sem um indutor potente da CYP3A), 300 mg (sem inibidores ou indutores potentes da CYP3A) ou 600 mg duas vezes por dia (com indutor potente da CYP3A sem um inibidor potente da CYP3A), dependendo das interações com a terapêutica antirretroviral concomitante e com outros medicamentos (ver secção 4.5).

Crianças a partir dos dois anos de idade e com peso corporal de, pelo menos, 10 kg

A dose recomendada de CELSENTRI deve basear-se no peso corporal (kg) e não deve exceder a dose recomendada para os adultos. Caso uma criança não possa engolir de forma eficaz os comprimidos de CELSENTRI, deve ser prescrita a formulação solução oral de CELSENTRI (20 mg por ml).

A dose recomendada de CENSENTRI difere, dependendo das interações com terapêutica antirretroviral e outros medicamentos concomitantes. Consultar a secção 4.5 para a posologia correspondente nos adultos.

Muitos medicamentos têm um impacto profundo na exposição a maraviroc devido a interações medicamentosas. Antes de decidir a dose de CENSENTRI pelo peso, por favor consultar a Tabela 2 na secção 4.5 para determinar cuidadosamente a posologia correspondente nos adultos. A dose pediátrica correspondente pode ser confirmada na Tabela 1, abaixo. Se ainda existirem incertezas, contactar um farmacêutico para aconselhamento.

Tabela 1 Regime posológico recomendado em crianças com idade igual ou superior a 2 anos e com peso corporal de, pelo menos, 10 kg

Posologia nos adultos*	Medicamentos concomitantes	Dose de CELSENTRI nas crianças com base no peso			
		10 a menos de 20 kg	20 a menos de 30 kg	30 a menos de 40 kg	pelo menos 40 kg
150 mg duas vezes por dia	CELSENTRI com produtos que são inibidores potentes da CYP3A (com ou sem um indutor da CYP3A)	50 mg duas vezes por dia	75 mg duas vezes por dia	100 mg duas vezes por dia	150 mg duas vezes por dia
300 mg duas vezes por dia	CELSENTRI com produtos que não são inibidores potentes da CYP3A nem indutores potentes da CYP3A	Estão em falta dados que apoiem estas dosagens		300 mg duas vezes por dia	300 mg duas vezes por dia
600 mg duas vezes por dia	CELSENTRI com produtos que são indutores da CYP3A (sem um inibidor potente da CYP3A)	Estão em falta dados que apoiem estas dosagens e CELSENTRI não é recomendado em crianças que estejam a tomar concomitantemente medicamentos que possam interagir entre si que em adultos iriam necessitar de uma dose de 600 mg duas vezes por dia.			

* Com base em interações medicamentosas (consultar secção 4.5)

Populações especiais

Idosos

Existe experiência limitada em doentes com idade superior a 65 anos (ver secção 5.2), deste modo CELSENTRI deve ser utilizado com precaução nesta população.

Compromisso renal

Em doentes adultos com depuração da creatinina <80 ml/min, que também estejam a tomar inibidores potentes da CYP3A4, o intervalo de dose de maraviroc deve ser ajustado para 150 mg uma vez por dia (ver secções 4.4 e 4.5).

Exemplos de agentes/regimes com tal atividade de inibição potente da CYP3A4 são:

- inibidores da protease potenciados com ritonavir (com exceção de tipranavir/ritonavir),
- cobicistate,
- itraconazol, voriconazol, claritromicina e telitromicina,
- telaprevir e boceprevir.

CELSENTRI deve ser utilizado com precaução em doentes adultos com compromisso renal grave (CLcr <30 ml/min) que estejam a receber inibidores potentes da CYP3A4 (ver secções 4.4 e 5.2).

Não existem dados disponíveis para recomendar uma dosagem específica em doentes pediátricos com compromisso renal. Assim sendo, CELSENTRI deve ser utilizado com precaução nesta população.

Compromisso hepático

A informação disponível em doentes adultos com compromisso hepático é limitada e não existem dados disponíveis para recomendar uma dosagem específica para doentes pediátricos. Deste modo, CELSENTRI deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.4 e 5.2).

Doentes pediátricos (crianças com menos de 2 anos de idade ou com peso corporal inferior a 10 kg)

A segurança e eficácia de CELSENTRI em crianças com menos de 2 anos de idade ou com peso corporal inferior a 10 kg não foram estabelecidas (ver secção 5.2). Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

CELSENTRI pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais.

Doença hepática

A segurança e eficácia de maraviroc não foram especificamente estudadas em doentes com doenças hepáticas subjacentes significativas.

Casos de hepatotoxicidade e de insuficiência hepática com características alérgicas foram relatados em associação com maraviroc. Adicionalmente, nos estudos em indivíduos infetados pelo VIH sujeitos a terapêutica prévia, foi observado um aumento das reações adversas hepáticas com maraviroc, embora sem um aumento global de alterações dos testes da função hepática de Grau 3/4 ACTG (ver secção 4.8). As afeções hepatobiliares notificadas em doentes sem tratamento prévio foram pouco frequentes e equilibradas entre os grupos de tratamento (ver secção 4.8). Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa, podem ter um aumento da frequência de alterações da função hepática durante a terapêutica de associação antirretrovírica e devem ser monitorizados de acordo com a prática estabelecida.

A suspensão de maraviroc deve ser fortemente considerada em qualquer doente com sinais ou sintomas de hepatite aguda, em especial se se suspeitar de hipersensibilidade relacionada com o fármaco ou com aumento das transaminases hepáticas associado a erupção cutânea ou outros sintomas sistémicos de potencial hipersensibilidade (por exemplo erupção pruriginosa, eosinofilia ou IgE elevada).

A informação disponível referente a doentes com coinfeção pelo vírus da hepatite B e/ou C é limitada (ver secção 5.1). Deve ter-se especial cuidado ao tratar estes doentes. No caso de terapêutica antivírica concomitante para a hepatite B e/ou C, consultar a informação relevante para estes medicamentos.

A experiência em doentes com função hepática diminuída é limitada, pelo que maraviroc deve ser utilizado com precaução nesta população (ver secções 4.2 e 5.2).

Reações de hipersensibilidade e cutâneas graves

Foram notificadas reações de hipersensibilidade incluindo casos graves e com potencial risco de vida em doentes a tomar maraviroc, na maioria dos casos concomitantemente com outros medicamentos associados a estas reações. Estas reações incluíram erupção cutânea, febre e por vezes disfunção orgânica e insuficiência hepática. Se ocorrerem sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade ou cutâneas graves, suspenda imediatamente maraviroc e outros fármacos suspeitos. O estado clínico e a bioquímica sanguínea relevante devem ser monitorizados e deve ser iniciada terapêutica sintomática apropriada.

Segurança cardiovascular

Em doentes com doença cardiovascular grave a informação sobre a utilização de maraviroc é limitada. Deste modo, deve ter-se especial cuidado ao tratar estes doentes com maraviroc. Nos estudos principais de tratamento de doentes sujeitos a tratamento prévio os acontecimentos de doença cardíaca coronária foram mais frequentes em doentes tratados com maraviroc do que em doentes tratados com placebo (11 durante 609 doentes/ano de seguimento vs. 0 durante 111 doentes/ano de seguimento). No tratamento de doentes sem terapêutica prévia, tais acontecimentos ocorreram numa taxa baixa, semelhante entre o maraviroc e o controlo (efavirenz).

Hipotensão ortostática

Quando maraviroc foi administrado, em estudos com voluntários saudáveis em doses superiores à dose recomendada, foram observados casos de hipotensão ortostática sintomática com uma frequência superior à observada com placebo. Deve ter-se precaução quando se administra maraviroc a doentes com terapêutica concomitante com medicamentos que se saiba baixarem a tensão arterial. Maraviroc deve também ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal grave e em doentes que tenham fatores de risco para, ou tenham história de, hipotensão ortostática. Doentes com comorbilidades cardiovasculares podem estar em risco acrescido de reações adversas cardiovasculares desencadeadas pela hipotensão ortostática.

Compromisso renal

Pode ocorrer um risco aumentado de hipotensão ortostática em doentes com insuficiência renal grave tratados com inibidores potentes da CYP3A ou inibidores da protease potenciados (IPs) e maraviroc. Este risco é devido ao aumento potencial nas concentrações máximas de maraviroc quando maraviroc é coadministrado com inibidores potentes da CYP3A ou IPs potenciados nestes doentes.

Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais e causar situações clínicas graves, ou agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da

TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia causada por *Pneumocystis jiroveci* (antes conhecido como *Pneumocystis carinii*). Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Tropismo

Maraviroc apenas deve ser utilizado quando é detetado o VIH-1 com tropismo apenas para o CCR5 (isto é, não é detetado vírus com tropismo duplo/misto ou tropismo para o CXCR4), utilizando um método de deteção sensível e adequadamente validado (ver secções 4.1, 4.2 e 5.1). O ensaio *Monogram Trofile* foi utilizado nos ensaios clínicos de maraviroc. O tropismo vírico não pode ser previsto com segurança pela história terapêutica e avaliação de amostras prévias.

Em doentes infetados pelo VIH-1, o tropismo vírico altera-se ao longo do tempo. Deste modo, a terapêutica deve ser iniciada rapidamente, após o resultado do teste de tropismo.

Foi demonstrado que a resistência já existente a outras classes de antirretrovirais encontrada na população minoritária de vírus com tropismo para o CXCR4, previamente indetetáveis, é similar à resistência encontrada nos vírus com tropismo para o CCR5.

Maraviroc não é recomendado em doentes sem tratamento prévio com base nos resultados de um estudo clínico nesta população (ver secção 5.1).

Ajuste da dose

Os médicos devem assegurar-se de que é efetuado o correto ajuste da dose de maraviroc quando maraviroc é coadministrado com inibidores e/ou indutores potentes da CYP3A4, uma vez que as concentrações de maraviroc e os seus efeitos terapêuticos podem ser afetados (ver secções 4.2 e 4.5). Ler, por favor, também o respetivo Resumo das Características do Medicamento dos outros medicamentos antirretrovirais que são utilizados em associação.

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunossupressão grave e índice de massa corporal elevado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Potencial efeito na imunidade

Os antagonistas do CCR5 podem, potencialmente, diminuir a resposta imunitária a certas infeções. Este facto deve ser tido em consideração ao tratar-se infeções tais como tuberculose ativa ou infeções fúngicas invasivas. Nos estudos principais, a incidência de infeções definidoras de SIDA foi similar nos braços maraviroc e placebo.

Excipiente de efeito conhecido: cada ml de solução oral contém 1 mg de benzoato de sódio (E211).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Maraviroc é metabolizado pelo citocromo P450 CYP3A4 e CYP3A5. A administração concomitante de maraviroc com medicamentos que induzam a CYP3A4 pode diminuir as concentrações de maraviroc e reduzir os seus efeitos terapêuticos. A coadministração de maraviroc com medicamentos

que inibam a CYP3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de maraviroc. Recomenda-se o ajuste da dose de maraviroc quando maraviroc é administrado concomitantemente com inibidores e/ou indutores potentes da CYP3A4. Mais informação relativa à administração concomitante de medicamentos é fornecida abaixo (ver Tabela 2).

Maraviroc é um substrato para os transportadores glicoproteína-P e OAT1B1, mas o efeito destes transportadores na exposição a maraviroc não é conhecido.

Com base nos dados clínicos e *in vitro*, o potencial para maraviroc afetar a farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente é baixo. Estudos *in vitro* demonstraram que maraviroc não inibe o OATP1B1, MRP2 ou nenhuma das principais enzimas do P450, em concentrações clinicamente relevantes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4). O maraviroc não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética de midazolam, contraceptivos orais de etinilestradiol e levonorgestrel, ou na razão de 6 β -hidroxicortisol/cortisol urinário, sugerindo não existir inibição ou indução da CYP3A4 *in vivo*. Com exposições mais elevadas de maraviroc não se pode excluir a potencial inibição de CYP2D6.

A depuração renal contribui para, aproximadamente, 23% do total da depuração do maraviroc quando este é administrado sem inibidores da CYP3A4. Estudos *in vitro* demonstraram que maraviroc não inibe quaisquer dos principais transportadores da recaptção renal em concentrações clinicamente relevantes (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1, e OCTN2). Adicionalmente, a coadministração de maraviroc com tenofovir (substrato para eliminação renal) e cotrimoxazol (contém trimetoprim, um inibidor do transporte de catiões ao nível renal), não demonstrou efeito na farmacocinética do maraviroc. Adicionalmente, a administração concomitante de maraviroc com lamivudina/zidovudina demonstrou que o maraviroc não teve efeito na farmacocinética da lamivudina (excretada principalmente por via renal) ou zidovudina (metabolismo não dependente do P450 e depuração renal). *In vitro*, maraviroc inibe a glicoproteína-P (IC₅₀ é de 183 μ M). Contudo, *in vivo*, maraviroc não afeta significativamente a farmacocinética da digoxina. Não se pode excluir que maraviroc possa aumentar a exposição ao substrato da glicoproteína-P dabigatrano etexilato.

Tabela 2: Recomendações posológicas para adultos^a e interações com outros medicamentos

Medicamentos por áreas terapêuticas (dose de CELSENTRI utilizada em estudos)	Efeitos nos níveis da substância ativa Média geométrica da mudança se não estiver descrito de outro modo	Recomendações relativas a Coadministração em adultos
ANTI-INFECIOSOS		
Antirretrovirais		
Potenciador Farmacocinético		
Cobicistate	Interação não estudada. Cobicistate é um inibidor potente da CYP3A4.	A dose de CELSENTRI deve ser reduzida para 150 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com um regime contendo cobicistate.
Análogos dos nucleósidos/nucleótidos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)		
Lamivudina 150 mg duas vezes por dia (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Lamivudina AUC ₁₂ : \leftrightarrow 1,13 Lamivudina C _{max} : \leftrightarrow 1,16 As concentrações de maraviroc não foram calculadas; não se espera efeito.	Sem interação significativa observada/esperada. CELSENTRI 300 mg duas vezes por dia e NRTIs podem ser coadministrados sem ajuste da dose.
Tenofovir 300 mg uma vez por dia (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ : \leftrightarrow 1,03 Maraviroc C _{max} : \leftrightarrow 1,03 As concentrações de tenofovir não foram calculadas; não se espera efeito.	
Zidovudina 300 mg duas vezes por dia (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Zidovudina AUC ₁₂ : \leftrightarrow 0,98 Zidovudina C _{max} : \leftrightarrow 0,92 As concentrações de maraviroc não	

por dia)	foram calculadas; não se espera efeito.	
<i>Inibidores da Integrase</i>		
Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg uma vez por dia (maraviroc 150 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maraviroc C _{max} : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4,23 (3,47-5,16) Elvitegravir AUC ₂₄ : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C _{max} : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C ₂₄ : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Elvitegravir como agente único é indicado apenas em combinação com certos IPs potenciados com ritonavir. Elvitegravir por si só não se espera que afete a exposição ao maraviroc num grau cl clinicamente relevante e o efeito observado é atribuído ao ritonavir. Assim, a dose de CELSENTRI deve ser modificada em linha com a recomendação de administração concomitante com a combinação IP/ritonavir respetiva (ver 'Inibidores da Protease')
Raltegravir 400 mg duas vezes por dia (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,79 Raltegravir AUC ₁₂ : ↓ 0,63 Raltegravir C _{max} : ↓ 0,67 Raltegravir C ₁₂ : ↓ 0,72	Sem interação clinicamente significativa observada. CELSSENTRI 300 mg duas vezes por dia e raltegravir podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
<i>Análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg uma vez por dia (maraviroc 100 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0,55 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,49 As concentrações de efavirenz não foram calculadas; não se espera efeito.	A dose de CELSENTRI deve ser aumentada para 600 mg duas vezes por dia quando se coadministra efavirenz na ausência de um inibidor potente da CYP3A4. Para associações com efavirenz + IP ver recomendações separadas abaixo.
Etravirina 200 mg duas vezes por dia (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0,47 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,40 Etravirina AUC ₁₂ : ↔ 1,06 Etravirina C _{max} : ↔ 1,05 Etravirina C ₁₂ : ↔ 1,08	Etravirina só está aprovada para uso com inibidores da protease potenciados. Ver abaixo combinação Etravirina+IP.
Nevirapina 200 mg duas vezes por dia (maraviroc 300 mg Dose Única)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ em comparação com controlos históricos Maraviroc C _{max} : ↑ em comparação com controlos históricos As concentrações de nevirapina não foram calculadas; não se espera efeito.	A comparação com a exposição em controlos históricos sugere que CELSSENTRI 300 mg duas vezes por dia e nevirapina podem ser coadministrados sem ajuste da dose.
<i>Inibidores da Protease (IPs)</i>		
Atazanavir 400 mg uma vez por dia (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 3,57 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,09 As concentrações de atazanavir não foram calculadas; não se espera efeito.	A dose de CELSENTRI deve ser reduzida para 150 mg duas vezes por dia quando coadministrado com um IP, exceto em associação com
Atazanavir/ritonavir	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 4,88	

300 mg/100 mg uma vez por dia (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Maraviroc C_{max} : \uparrow 2,67 As concentrações de atazanavir/ritonavir não foram calculadas; não se espera efeito.	tipranavir/ritonavir quando a dose de CELSENTRI deve ser 300 mg BID.
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg duas vezes por dia (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC_{12} \uparrow 3,95 Maraviroc C_{max} : \uparrow 1,97 As concentrações de lopinavir/ritonavir não foram calculadas; não se espera efeito.	
Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg duas vezes por dia (maraviroc 100 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC_{12} \uparrow 9,77 Maraviroc C_{max} : \uparrow 4,78 As concentrações de saquinavir/ritonavir não foram calculadas; não se espera efeito.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes por dia (maraviroc 150 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC_{12} \uparrow 4,05 Maraviroc C_{max} : \uparrow 2,29 As concentrações de darunavir/ritonavir foram consistentes com os dados históricos.	
Nelfinavir	Os dados existentes relativos à coadministração com nelfinavir são limitados. Nelfinavir é um inibidor potente da CYP3A4 e é de esperar que aumente as concentrações de maraviroc.	
Indinavir	Os dados existentes relativos à coadministração com indinavir são limitados. Indinavir é um inibidor potente da CYP3A4. A análise da farmacocinética da população em estudos de fase 3 sugere que a redução da dose de maraviroc quando coadministrado com indinavir, fornece uma exposição adequada ao maraviroc.	
Tripanavir/ritonavir 500 mg/200 mg duas vezes por dia (maraviroc 150 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC_{12} \leftrightarrow 1,02 Maraviroc C_{max} : \leftrightarrow 0,86 As concentrações de tipranavir/ritonavir foram consistentes com os dados históricos.	
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg duas vezes por dia (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC_{12} : \uparrow 2,49 Maraviroc C_{max} : \uparrow 1,52 Maraviroc C_{12} : \uparrow 4,74 Amprenavir AUC_{12} : \downarrow 0,65 Amprenavir C_{max} : \downarrow 0,66 Amprenavir C_{12} : \downarrow 0,64 Ritonavir AUC_{12} : \downarrow 0,66 Ritonavir C_{max} : \downarrow 0,61 Ritonavir C_{12} : \leftrightarrow 0,86	A utilização concomitante não é recomendada. As reduções significativas na C_{min} de amprenavir observadas podem resultar em falência virológica nos doentes.
NNRTI + IP		
Efavirenz 600 mg uma vez por dia + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg duas vezes por dia (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC_{12} : \uparrow 2,53 Maraviroc C_{max} : \uparrow 1,25 As concentrações de efavirenz, lopinavir/ritonavir não foram calculadas; não se espera efeito.	A dose de CELSENTRI deve ser reduzida para 150 mg duas vezes por dia quando coadministrado com efavirenz e um IP (exceto tipranavir/ritonavir devendo a

Efavirenz 600 mg uma vez por dia + saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg duas vezes por dia (maraviroc 100 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 5,00 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,26 As concentrações de efavirenz, saquinavir/ritonavir não foram calculadas; não se espera efeito.	dose ser 600 mg duas vezes por dia). A utilização concomitante de CELSENTRI e fosamprenavir/ritonavir não é recomendada.
Efavirenz e atazanavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir	Não foram estudados. Com base na extensão da inibição causada por atazanavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir, na ausência de efavirenz, espera-se um aumento da exposição.	
Etravirina e darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 3,10 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,77 Etravirina AUC ₁₂ : ↔ 1,00 Etravirina C _{max} : ↔ 1,08 Etravirina C ₁₂ : ↓ 0,81 Darunavir AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Darunavir C _{max} : ↔ 0,96 Darunavir C ₁₂ : ↓ 0,77 Ritonavir AUC ₁₂ : ↔ 0,93 Ritonavir C _{max} : ↔ 1,02 Ritonavir C ₁₂ : ↓ 0,74	A dose de CELSENTRI deve ser reduzida para 150 mg duas vezes por dia quando coadministrado com etravirina e um IP. A utilização concomitante de CELSENTRI e fosamprenavir/ritonavir não é recomendada.
Etravirina e lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir	Não foi estudado. Com base na extensão de inibição por lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir na ausência de etravirina, é esperado um aumento da exposição.	
ANTIBIÓTICOS		
Sulfametoxazol/ Trimetoprim 800 mg/160 mg duas vezes por dia (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ 1,11 Maraviroc C _{max} : ↔ 1,19 As concentrações de sulfametoxazol/trimetoprim não foram calculadas; não se espera efeito.	CELSENTRI 300 mg duas vezes por dia e sulfametoxazol/trimetoprim podem ser coadministrados sem ajuste da dose.
Rifampicina 600 mg uma vez por dia (maraviroc 100 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC: ↓ 0,37 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,34 As concentrações de rifampicina não foram calculadas; não se espera efeito.	A dose de CELSENTRI deve ser aumentada para 600 mg duas vezes por dia quando coadministrado com rifampicina na ausência de um inibidor potente da CYP3A4. Este ajuste da dose não foi estudado em doentes com VIH. Ver também secção 4.4.
Rifampicina + efavirenz	Não foi estudada a associação com estes dois indutores. Pode existir o risco de níveis inferiores ao adequado com risco de baixa resposta virológica e desenvolvimento de resistências.	O uso concomitante de CELSENTRI e rifampicina + efavirenz não está recomendado.
Rifabutina + IP	Não foi estudado. Considera-se que a rifabutina é um indutor mais fraco que a rifampicina. Quando se associa rifabutina com inibidores da protease que são inibidores potentes da	A dose de CELSENTRI deve ser reduzida para 150 mg duas vezes por dia quando coadministrado com rifabutina e um IP (exceto

	CYP3A4, espera-se um efeito inibitório desta última no maraviroc.	tipranavir/ritonavir devendo a dose ser de 300 mg duas vezes por dia). Ver também secção 4.4. A utilização concomitante de CELSENTRI e fosamprenavir/ritonavir não é recomendada.
Claritromicina, Telitromicina	Não foi estudado, mas ambos são inibidores potentes da CYP3A4 e é esperado que aumentem as concentrações de maraviroc.	A dose de CELSENTRI deve ser reduzida para 150 mg duas vezes por dia quando coadministrado com claritromicina ou telitromicina.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina, Fenobarbital Fenitoína	Não foi estudado, mas estes são indutores potentes da CYP3A e espera-se que diminuam as concentrações de maraviroc.	A dose de CELSENTRI deve ser aumentada para 600 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína na ausência de um inibidor potente da CYP3A.
ANTIFÚNGICOS		
Cetoconazol 400 mg uma vez por dia (maraviroc 100 mg duas vezes por dia)	Maraviroc AUC _{tau} : ↑ 5,00 Maraviroc C _{max} : ↑ 3,38 As concentrações de cetoconazol não foram calculadas, não é esperado efeito.	A dose de CELSENTRI deve ser reduzida para 150 mg duas vezes por dia quando coadministrado com cetoconazol.
Itraconazol	Não foi estudado. Itraconazol é um inibidor potente da CYP3A4 e é esperado que aumente a exposição ao maraviroc.	A dose de CELSENTRI deve ser reduzida para 150 mg duas vezes por dia quando coadministrado com itraconazol.
Fluconazol	Fluconazol é considerado um inibidor moderado da CYP3A4. Estudos de farmacocinética na população sugerem que não é necessário ajuste da dose de maraviroc.	CELSENTRI 300 mg duas vezes por dia deve ser administrado com precaução quando coadministrado com fluconazol.
ANTIVÍRICOS		
Anti-VHB		
Interferão peguilado	O interferão peguilado não foi estudado, não se espera interação.	CELSENTRI 300 mg duas vezes por dia e interferão peguilado podem ser coadministrados sem ajuste
Anti-VHC		
Ribavirina	A ribavirina não foi estudada, não se espera interação.	CELSENTRI 300 mg duas vezes por dia e ribavirina podem ser coadministrados sem ajuste
FÁRMACOS QUE PROVOCAM DEPENDÊNCIA		
Metadona	Não foi estudado; não se espera interação.	CELSENTRI 300 mg duas vezes por dia e metadona podem ser coadministrados sem ajuste da dose.
Buprenorfina	Não foi estudado; não se espera	CELSENTRI 300 mg duas

	interação.	vezes por dia e buprenorfina podem ser coadministrados sem ajuste da dose.
FÁRMACOS ANTIDISLIPIDÉMICOS		
Estatinas	Não foi estudado; não se espera interação.	CESENTRI 300 mg duas vezes por dia e estatinas podem ser coadministrados sem ajuste da dose.
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina 0,25 mg Dose única (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Digoxina AUC _t : ↔ 1,00 Digoxina C _{max} : ↔ 1,04 As concentrações de maraviroc não foram calculadas; não se espera interação.	CESENTRI 300 mg duas vezes por dia e digoxina podem ser coadministrados sem ajuste da dose. Não foi estudado o efeito de maraviroc, na dose de 600 mg BID, na digoxina.
CONTRACETIVOS ORAIS		
Etinilestradiol 30 mcg uma vez por dia (maraviroc 100 mg duas vezes por dia)	Etinilestradiol. AUC _t : ↔ 1,00 Etinilestradiol. C _{max} : ↔ 0,99 As concentrações de maraviroc não foram calculadas; não se espera interação.	CESENTRI 300 mg duas vezes por dia e etinilestradiol podem ser coadministrados sem ajuste da dose.
Levonorgestrel 150 mcg uma vez por dia (maraviroc 100 mg duas vezes por dia)	Levonorgestrel. AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Levonorgestrel. C _{max} : ↔ 1,01 As concentrações de maraviroc não foram calculadas; não se espera interação.	CESENTRI 300 mg duas vezes por dia e levonorgestrel podem ser coadministrados sem ajuste da dose.
SEDATIVOS		
Benzodiazepinas		
Midazolam 7,5 mg Dose Única (maraviroc 300 mg duas vezes por dia)	Midazolam. AUC: ↔ 1,18 Midazolam. C _{max} : ↔ 1,21 As concentrações de maraviroc não foram calculadas; não se espera interação.	CESENTRI 300 mg duas vezes por dia e midazolam podem ser coadministrados sem ajuste da dose.
PRODUTOS À BASE DE ERVAS		
Erva de S. João (<i>Hypericum Perforatum</i>)	É esperado que a coadministração de maraviroc com Erva de S. João diminua substancialmente as concentrações de maraviroc e pode originar níveis inferiores aos adequados de maraviroc levando a perda de resposta virológica e possível resistência ao maraviroc.	Não se recomenda o uso concomitante de maraviroc e Erva de S. João ou produtos contendo Erva de S. João.

^a Consultar a Tabela 1 para recomendações posológicas pediátricas de maraviroc quando coadministrado com terapêutica antirretroviral e outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de maraviroc em mulheres grávidas, é limitada. O efeito de maraviroc na gravidez humana é desconhecido. Estudos animais revelaram toxicidade reprodutiva com doses elevadas. Nas espécies estudadas, a principal atividade farmacológica (afinidade para os recetores CCR5) foi limitada (ver secção 5.3). Maraviroc só deve ser utilizado durante a gravidez se o esperado benefício justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se maraviroc é excretado no leite humano. Os dados toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção extensa de maraviroc no leite. Nas espécies estudadas, a principal atividade farmacológica (afinidade para os recetores CCR5) foi limitada. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Recomenda-se que as mulheres infetadas pelo VIH não amamentem os seus lactentes sob nenhuma circunstância para evitar a transmissão do VIH.

Fertilidade

Não existe informação sobre os efeitos de maraviroc na fertilidade humana. Nos ratos, não existiram efeitos adversos na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de maraviroc sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes devem, contudo, ser informados que foram notificadas tonturas durante o tratamento com maraviroc. Deve ter-se em mente o estado clínico do doente e o perfil de reações adversas de maraviroc quando se considerar a capacidade do doente para conduzir, andar de bicicleta ou operar maquinaria.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Adultos

A avaliação das reações adversas relacionadas com o tratamento baseia-se no conjunto de dados de dois estudos de Fase 2b/3 em doentes adultos com tratamento prévio (MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2) e um estudo em doentes adultos sem tratamento prévio (MERIT), infetados pelo VIH-1 com tropismo para o recetor CCR5 (ver secções 4.4 e 5.1).

As reações adversas mais frequentemente notificadas que ocorreram nos estudos de Fase 2b/3 foram náuseas, diarreia, fadiga e cefaleias. Estas reações adversas foram frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e frequência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas e alterações laboratoriais apresentadas abaixo não estão ajustadas à exposição.

Tabela 3: Reações adversas observadas em ensaios clínicos ou na pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
Infeções e infestações	Pneumonia, candidíase esofágica	pouco frequentes
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	Cancro do ducto biliar, linfoma difuso de grandes células B, doença de Hodgkins, metástases ósseas, metástases hepáticas, metástases do peritoneu, cancro nasofaríngeo, carcinoma esofágico	raros
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	frequentes
	Pancitopenia, granulocitopenia	raros
Doenças do metabolismo e da	Anorexia	frequentes

nutrição		
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão, insónia	frequentes
Doenças do sistema nervoso	Crises epiléticas e distúrbios epiléticos	pouco frequentes
Cardiopatias	Angina de peito	raros
Vasculopatias	Hipotensão ortostática (ver secção 4.4)	pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, flatulência, náuseas	frequentes
Afeções hepatobiliares	Alaninaminotransferase e aspartataminotransferase aumentadas	frequentes
	Hiperbilirrubinemia, gama-glutamilttransferase aumentada	pouco frequentes
	Hepatite tóxica, insuficiência hepática, cirrose hepática, aumento da fosfatase alcalina sérica	raros
	Insuficiência hepática com características alérgicas	muito raros
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	frequentes
	Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise epidérmica tóxica	raros/desconhecido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Miosite, creatinafosfoquinase no sangue aumentada	pouco frequentes
	Atrofia muscular	raros
Doenças renais e urinárias	Falência renal, proteinúria	pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia	frequentes

Descrição de reações adversas selecionadas

Foram notificadas reações de hipersensibilidade tardias, que ocorreram normalmente 2-6 semanas após o início da terapêutica e que incluíram erupção, febre, eosinofilia e reações hepáticas (ver também secção 4.4). Podem ocorrer reações hepáticas e cutâneas como acontecimentos únicos ou em associação.

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de osteonecrose, especialmente em doentes com fatores de risco comumente reconhecidos, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica antirretrovírica combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de síncope causados por hipotensão ortostática.

Alterações laboratoriais

A Tabela 4 mostra as alterações de Grau 3-4 (critério ACTG) com incidência $\geq 1\%$, com base no desvio máximo dos valores dos testes laboratoriais, independentemente dos valores iniciais.

Tabela 4: Alterações de Grau 3-4 (critério ACTG) com incidência ≥1%, com base no desvio máximo dos valores dos testes laboratoriais, independentemente dos valores iniciais, nos estudos MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2 (conjunto dos dados dos estudos, até 48 semanas)

Parâmetro Laboratorial	Limite	300 mg de maraviroc duas vezes por dia + TBO N =421* (%)	Placebo + TBO N =207* (%)
Afeções hepatobiliares			
Aspartataminotransferase	>5,0 x LSN	4,8	2,9
Alaninaminotransferase	>5,0 x LSN	2,6	3,4
Bilirrubina total	>5,0 x LSN	5,5	5,3
Doenças gastrointestinais			
Amilase	>2,0 x LSN	5,7	5,8
Lipase	>2,0 x LSN	4,9	6,3
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Contagem absoluta de neutrófilos	<750/mm ³	4,3	1,9

LSN: Limite superior do normal

TBO: Terapêutica de Base Otimizada

* Percentagens baseadas no número total de doentes avaliados para cada parâmetro laboratorial

Os estudos MOTIVATE foram prolongados além das 96 semanas, com uma fase observacional prolongada para 5 anos para avaliar a segurança a longo prazo de maraviroc. A Segurança a Longo Prazo/Parâmetros de Avaliação Seleccionados (SLP/PAS) incluíram morte, acontecimentos definidores de SIDA, insuficiência hepática, enfarte do miocárdio/isquemia cardíaca, neoplasias, rabdomiólise e outros acontecimentos infecciosos graves com o tratamento com maraviroc. Nesta fase observacional, a incidência destes parâmetros de avaliação seleccionados para indivíduos a tomar maraviroc foi consistente com a incidência observada em pontos anteriores dos estudos.

Em doentes sem tratamento prévio, a incidência de alterações laboratoriais de grau 3 e 4, foi semelhante entre os grupos de tratamento maraviroc e efavirenz, usando o critério ACTG.

População pediátrica

O perfil de reações adversas em doentes pediátricos baseia-se em dados de segurança de 48 Semanas do estudo A4001031 em que 103 doentes com tratamento prévio, infetados com o VIH com idades compreendidas entre 2 e ≤ 18 anos receberam maraviroc duas vezes por dia com terapêutica de base otimizada (TBO). No global, o perfil de segurança em doentes pediátricos foi semelhante ao observado em estudos clínicos com adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V*.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A dose mais elevada administrada em estudos clínicos foi de 1.200 mg. A reação adversa limitante da dose foi hipotensão ortostática.

O prolongamento do intervalo QT foi observado em cães e macacos em concentrações plasmáticas 6 e 12 vezes, respetivamente, concentrações esperadas em seres humanos com a dose máxima recomendada de 300 mg duas vezes por dia. No entanto, em estudos clínicos de Fase 3, utilizando a dose recomendada de maraviroc, ou num estudo específico de farmacocinética para avaliar o potencial de maraviroc para prolongar o intervalo QT, não se observou um prolongamento clinicamente significativo do intervalo QT, comparativamente a placebo + TBO.

Controlo

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com maraviroc. O tratamento da sobredosagem deve consistir em medidas de suporte gerais, incluindo a manutenção do doente em posição horizontal, avaliação cuidadosa dos sinais vitais, tensão arterial e ECG.

Se indicado, a eliminação do maraviroc ativo não absorvido pode conseguir-se por emese ou lavagem gástrica. Adicionalmente, para ajudar na remoção da substância ativa não absorvida pode também administrar-se carvão ativado. Uma vez que maraviroc se liga moderadamente às proteínas, a diálise pode ser benéfica para a remoção deste medicamento. Quando disponíveis, devem ser aplicadas medidas adicionais tal como recomendado pelo centro nacional de venenos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antivíricos para uso sistémico, outros antivíricos, código ATC: J05AX09

Mecanismo de ação

Maraviroc é um membro de uma classe terapêutica designada antagonistas dos recetores CCR5. O maraviroc liga-se seletivamente ao recetor humano da quimiocina CCR5, impedindo o VIH-1 com tropismo para o recetor CCR5 de entrar nas células.

Atividade antivírica *in vitro*

Maraviroc não tem atividade antivírica *in vitro* contra vírus que podem utilizar o CXCR4 como correceptor de entrada (vírus com tropismo duplo ou tropismo para o CXCR4, designados como vírus que “utilizam o CXCR4” mais abaixo). O valor sérico ajustado de EC90 em 43 isolados clínicos primitivos de VIH-1 foi de 0,57 (0,06 - 10,7) ng/ml, sem alterações significativas entre diferentes subtipos testados. A atividade antivírica de maraviroc contra o VIH-2 não foi avaliada. Para mais informação consultar a secção de farmacologia do Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) de CELSENTRI no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos (EMA).

A associação de maraviroc, quando utilizada com outros medicamentos antirretrovirais em cultura celular, não foi antagonista de uma gama de NRTIs, NNRTIs, IPs ou do inibidor da fusão do VIH enfuvirtida.

Evasão Viroológica

A evasão virológica ao maraviroc pode ocorrer por 2 vias: a emergência de vírus pré-existentes que podem utilizar o CXCR4 como correceptor de entrada (vírus que utilizam o CXCR4) ou a seleção de vírus que continuam a utilizar exclusivamente o CCR5 ligado ao fármaco (vírus com tropismo para o CCR5).

In vitro

As variantes do VIH-1 com sensibilidade reduzida ao maraviroc foram selecionadas *in vitro*, após passagem em série de 2 vírus com tropismo para o CCR5 (0 estirpes laboratoriais, 2 isolados clínicos).

Os vírus resistentes ao maraviroc permaneceram com tropismo ao CCR5 e não houve conversão de vírus com tropismo para o CCR5 para vírus que utilizam o CXCR4.

Resistência fenotípica

As curvas de resposta de concentração para os vírus resistentes ao maraviroc foram fenotipicamente caracterizadas como curvas que não atingiram 100% de inibição em ensaios que utilizaram diluições em série de maraviroc (<100% do valor máximo inibitório em percentagem (MPI)). O IC₅₀/IC₉₀ tradicional não foi um parâmetro útil na determinação da resistência fenotípica, uma vez que estes valores estavam, por vezes, inalterados, apesar da redução significativa da sensibilidade.

Resistência genotípica

Verificou-se que as mutações se acumulavam na glicoproteína gp 120 do invólucro (a proteína vírica que se liga ao correceptor CCR5). A posição destas mutações não foi consistente entre diferentes isolados. Desconhece-se a relevância destas mutações para a sensibilidade ao maraviroc noutros vírus.

Resistência cruzada in vitro

Em cultura celular, os isolados clínicos do VIH-1 resistentes aos NRTIs, NNRTIs, IPs e enfuvirtida foram todos sensíveis ao maraviroc. Os vírus resistentes ao maraviroc que surgiram *in vitro* permaneceram sensíveis ao inibidor da fusão enfuvirtida e ao inibidor da protease saquinavir.

In vivo

Doentes Adultos Sujeitos a Tratamento Prévio

Nos estudos principais (MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2), 7,6% dos doentes sofreram alteração no resultado do tropismo, de tropismo CCR5 para tropismo CXCR4 ou tropismo duplo/misto entre a triagem e o início do estudo (período de 4-6 semanas).

Falência com vírus que utilizam o CXCR4

Na falência da terapêutica foram detetados vírus que utilizavam o CXCR4 em aproximadamente 60% dos indivíduos com falência ao tratamento com maraviroc, comparativamente a 6% dos indivíduos com falência ao tratamento no braço placebo + TBO. Para investigar a provável origem dos vírus que utilizavam o CXCR4 durante o tratamento, foi realizada uma análise clonal detalhada em vírus de 20 indivíduos representativos (16 indivíduos do braço maraviroc e 4 indivíduos do braço placebo + TBO), nos quais foram detetados vírus que utilizavam o CXCR4 aquando da falência da terapêutica. Esta análise indicou que os vírus que utilizavam o CXCR4 emergiram de um reservatório pré-existente de vírus que utilizavam o CXCR4, não detetados inicialmente, mais do que de mutações de vírus com tropismo para o CCR5, presentes inicialmente. Uma análise ao tropismo após falência da terapêutica com maraviroc com vírus que utilizam o CXCR4 em doentes com vírus CCR5 na linha de base, demonstrou que, a população vírica reverteu para tropismo para o CCR5 em 33 de 36 doentes com seguimento superior a 35 dias.

Com base na informação disponível, na altura da falência com vírus que utilizavam o CXCR4, o padrão de resistência a outros antirretrovirais parece ser semelhante ao padrão da população com tropismo para o CCR5, no início do estudo. Por esse motivo, na seleção do regime terapêutico, deve assumir-se que os vírus incluídos na população de vírus que utilizam o CXCR4, previamente indetetável (isto é, população vírica minoritária) têm o mesmo padrão de resistência que a população com tropismo para o CCR5.

Falência com vírus com tropismo para o CCR5

Resistência fenotípica

Em doentes com vírus com tropismo para o CCR5 na altura da falência do tratamento com maraviroc, 22 dos 58 doentes tinham vírus com sensibilidade reduzida ao maraviroc. Nos restantes 36 doentes, não houve evidência de vírus com sensibilidade reduzida, como identificado por análises virológicas exploratórias, num grupo representativo. O último grupo apresentou marcadores indicativos de fraca adesão (níveis do fármaco baixos e variáveis e, frequentemente, um resultado de sensibilidade residual elevada para a TBO). Em doentes com falência à terapêutica, apenas com vírus com tropismo para o CCR5, o maraviroc pode ser ainda considerado ativo se o valor de MPI for $\geq 95\%$ (ensaio *PhenoSense Entry*). Não foi determinada a atividade residual *in vivo* para vírus com valores de MPI $< 95\%$.

Resistência genotípica

Um número relativamente pequeno de indivíduos a receber terapêutica contendo maraviroc falharam com resistência fenotípica (i.e. a capacidade de utilizar o CCR5 ligado ao fármaco com MPI $< 95\%$). Até à data, não foi(foram) identificada(s) mutação(ões). As substituições do amino ácido gp120 identificadas até agora são dependentes do contexto e inerentemente imprevisíveis no que diz respeito à suscetibilidade ao maraviroc.

Doentes Pediátricos Sujeitos a Tratamento Prévio

Na análise da Semana 48 (N=103), foram detetados vírus sem tropismo para o CCR5 em 5/23 (22%) indivíduos em deterioração virológica. Um outro indivíduo tinha vírus com tropismo para o CCR5 com sensibilidade reduzida a maraviroc com deterioração virológica, embora tal não se tenha mantido no final do tratamento. Os indivíduos com deterioração virológica normalmente aparentam ter uma baixa adesão quer ao maraviroc quer aos elementos antirretrovirais dos seus regimes. No geral, os mecanismos de resistência a maraviroc observados nesta população pediátrica com tratamento prévio foram semelhantes aos observados nas populações adultas.

Resultados clínicos

Estudos em Doentes Adultos Infetados com o Vírus com Tropismo para o CCR5 com Terapêutica Prévia

A eficácia clínica de maraviroc (em associação com outros medicamentos antirretrovirais) foi investigada em dois estudos principais, aleatorizados, com dupla ocultação, multicêntricos (MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2, n=1076) através dos níveis plasmáticos de ARN VIH-1 e contagem de células CD4+, em doentes infetados pelo VIH-1 com tropismo para o CCR5, determinado pelo ensaio *Monogram Trofile*.

Os doentes elegíveis para estes estudos foram expostos anteriormente a, pelo menos, 3 classes de medicamentos antirretrovirais [≥ 1 NRTIs, ≥ 1 NNRTIs, ≥ 2 IPs, e/ou enfuvirtida], ou resistência documentada a, pelo menos, um membro de cada classe. Os doentes foram aleatorizados num rácio de 2:2:1, para receberem 300 mg de maraviroc (dose equivalente) uma vez por dia, duas vezes por dia, ou placebo em associação com terapêutica de base otimizada que consistia em 3 a 6 medicamentos antirretrovirais (excluindo o ritonavir em baixa dose). A TBO foi selecionada com base na história terapêutica prévia dos indivíduos e medição da resistência vírica genotípica e fenotípica basal.

Tabela 5: Características demográficas e basais dos doentes (conjunto dos dados dos estudos MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2)

Características demográficas e basais	Maraviroc 300 mg duas vezes por dia + TBO N = 426	Placebo + TBO N = 209
Idade (anos)	46,3	45,7
(Intervalo, anos)	21-73	29-72
Sexo Masculino	89,7%	88,5%
Raça (Branca/Negra/Outra)	85,2% / 12% / 2,8%	85,2% / 12,4% / 2,4%
Média Basal de ARN VIH-1 (log ₁₀ cópias/ml)	4,85	4,86
Número Médio Basal de Células CD4+ (células/mm ³) (intervalo, células/mm ³)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Carga Vírica na triagem ≥100.000 cópias/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Número Basal de Células CD4+ <200 células/mm ³	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Número (Porcentagem) de doentes com classificação GSS ¹ :		
0	102 (23,9%)	51 (24,4%)
1	138 (32,4%)	53 (25,4%)
2	80 (18,8%)	41 (19,6%)
≥3	104 (24,4%)	59 (28,2%)

¹Com base no ensaio de resistência de Gene/Seq.

Nos estudos clínicos principais foi incluído um número limitado de doentes de outras etnias, que não a Caucasiana, pelo que a informação disponível nestas populações de doentes é muito limitada.

O aumento médio do número de células CD4+, desde o início do estudo, em doentes em falência que demonstraram uma alteração do resultado de tropismo para duplo/misto ou CXCR4, foi superior no grupo de 300 mg de maraviroc duas vezes por dia + TBO (+ 56 células/mm³), relativamente ao aumento observado em doentes com placebo + TBO (+ 13,8 células/mm³), independentemente do tropismo.

Tabela 6: Resultados de eficácia à semana 48 (conjunto dos dados dos estudos MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2)

Resultados	Maraviroc 300 mg duas vezes por dia + TBO N=426	Placebo + TBO N=209	Diferença ¹ (Intervalo de Confiança ²)
ARN VIH-1 Alteração média desde o início (log cópias/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327; -0,783)
Porcentagem de doentes com ARN VIH-1 <400 cópias/ml	56,1%	22,5%	Razão de probabilidades: 4,76 (3,24; 7,00)
Porcentagem de doentes com ARN VIH-1 <50 cópias/ml	45,5%	16,7%	Razão de probabilidades: 4,49 (2,96; 6,83)
Número de células CD4+ Alteração média desde o início (células/μl)	122,78	59,17	63,13 (44,28; 81,99) ²

¹ valores $p < 0,0001$

² Para todos os parâmetros de avaliação de eficácia, os intervalos de confiança foram de 95%, exceto para ARN VIH-1 alteração desde o início, que foi de 97,5%.

Numa análise retrospectiva dos estudos MOTIVATE com um ensaio mais sensível para a triagem de tropismo (*Trofile ES*), em doentes com vírus com tropismo apenas para CCR5 detetado no início do estudo, a taxa de resposta (<50 cópias/ml à semana 48) foi de 48,2% nos doentes tratados com maraviroc + TBO (n=328) e de 16,3% nos doentes tratados com placebo + TBO (n=178).

Em todos os subgrupos de doentes analisados (ver Tabela 7), 300 mg de maraviroc duas vezes por dia + TBO foi superior a placebo + TBO. Os doentes com um número basal muito baixo de células CD4+ (isto é <50 células/ μ l) obtiveram resultados menos favoráveis. Este subgrupo teve um elevado grau de marcadores de mau prognóstico, isto é, resistência considerável e elevadas cargas víricas basais. No entanto, ainda ficou demonstrado um benefício significativo do tratamento com maraviroc, comparativamente a placebo + TBO (ver Tabela 7).

Tabela 7: Proporção de doentes que atingiram <50 cópias/ml à semana 48, por subgrupo (conjunto dos dados dos estudos MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2)

Subgrupos	ARN VIH-1 <50 cópias/ml	
	Maraviroc 300 mg duas vezes por dia + TBO N=426	Placebo + TBO N=209
Triagem ARN VIH-1(cópias/ml)		
<100.000	58,4%	26,0%
\geq 100.000	34,7%	9,5%
Nº basal de células CD4+ (células/ μ l):		
<50	16,5%	2,6%
50-100	36,4%	12,0%
101-200	56,7%	21,8%
201-350	57,8%	21,0%
\geq 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%
\geq 3	62%	38,6%

¹Com base na classificação GSS.

Estudos em Doentes Adultos Infetados com Vírus Sem Tropismo para CCR5 com Terapêutica Prévia

O estudo A4001029 foi um estudo exploratório em doentes infetados com VIH-1 com tropismo duplo/misto ou CXCR4, com um desenho semelhante ao desenho dos estudos MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2. A utilização de maraviroc não foi associada a uma diminuição significativa no ARN VIH-1 em comparação com o placebo neste indivíduos e não se verificou nenhum efeito adverso na contagem de células CD4+.

Estudos em Doentes Adultos Infetados com Vírus com Tropismo para CCR5 sem Tratamento Prévio

Um estudo (MERIT) aleatorizado, em dupla ocultação, explorou maraviroc *versus* efavirenz, ambos em combinação com zidovudina/lamivudina (n =721, 1:1). Após 48 semanas de tratamento, maraviroc não atingiu a não-inferioridade ao efavirenz para o parâmetro de avaliação de ARN VIH-1 <50 cópias/ml (65,3 vs. 69,3%, respetivamente, menor confiança vinculada – 11,9%). Um número superior de doentes tratados com maraviroc suspenderam o tratamento devido à falta de eficácia (43 vs. 15) e entre os doentes com falta de eficácia, a proporção que adquiriu resistência aos NRTIs (lamivudina, principalmente) foi superior no braço de maraviroc. Poucos doentes suspenderam o tratamento com maraviroc devido a acontecimentos adversos (15 vs. 49).

Estudos em Doentes Adultos Coinfetados com o vírus da Hepatite B e/ou Hepatite C

A segurança hepática de maraviroc em combinação com outros fármacos antirretrovirais em indivíduos infetados pelo VIH-1 com tropismo para o CCR5 com ARN VIH <50 cópias/ml, coinfetados com o vírus da Hepatite C e/ou Hepatite B, foi avaliada num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com placebo. 70 indivíduos (Classe Child-Pugh A, n=64, Classe Child-Pugh B, n=6) foram aleatorizados para o grupo de maraviroc e 67 indivíduos (Classe Child-Pugh A, n=59, Classe Child-Pugh B, n=8) foram aleatorizados para o grupo de placebo.

O objetivo principal avaliou a incidência de anomalias da ALT de Grau 3 e 4 (>5 vezes o limite superior do normal (ULN) se na linha de base $ALT \leq ULN$; ou 3,5 vezes a linha de base se na linha de base $ALT > ULN$) à Semana 48. Um indivíduo em cada braço de tratamento atingiu o objetivo primário à Semana 48 (à Semana 8 para o placebo e Semana 36 para o braço maraviroc).

Estudos em Doentes Pediátricos Infetados com Vírus com tropismo para o CCR5 com Terapêutica Anterior

O estudo A4001031 é um ensaio aberto, multicêntrico em doentes pediátricos (com idades compreendidas entre os 2 anos e menos de 18 anos) infetados com VIH-1 com tropismo para o CCR5, determinado pelo ensaio de sensibilidade aumentada *Trofile*. Era necessário que os indivíduos tivessem ARN VIH superior a 1.000 cópias por ml aquando do Rastreio.

Todos os indivíduos (n = 103) receberam maraviroc duas vezes por dia e TBO. A posologia de maraviroc baseou-se na área de superfície corporal e as doses foram ajustadas tendo em conta se o indivíduo estava a receber inibidores e/ou indutores potentes da CYP3A.

Em doentes pediátricos com teste de tropismo com sucesso, foi detetado vírus com tropismo duplo misto/CXCR4 em cerca de 40% das amostras de rastreio (8/27, 30% em 2-6 anos de idade, 31/81, 38% em 6-12 anos de idade e 41/90, 46% em 12-18 anos de idade), salientando a importância do teste de tropismo também na população pediátrica.

A população era 52% do sexo feminino e 69% era de raça negra, com uma idade média de 10 anos (intervalo: 2 anos a 17 anos). Na linha de base, o ARN VIH plasmático médio foi de 4,3 \log_{10} cópias/ml (intervalo 2,4 a 6,2 \log_{10} cópias/ml), a contagem média de células CD4+ foi de 551 células/mm³ (intervalo de 1 a 1654 células/mm³) e a percentagem média de CD4+ foi de 21% (intervalo de 0% a 42%).

Nas 48 semanas, utilizando uma análise descontinuação igual a falência, esquecimento ou mudança, 48% dos indivíduos tratados com maraviroc e TBO atingiram ARN VIH-1 plasmático inferior a 48 cópias/ml e 65% dos indivíduos atingiram ARN VIH-1 plasmático inferior a 400 cópias/ml. O aumento da contagem (percentagem) média de células CD4+ aumentou desde a linha de base até à Semana 48 foi de 247 células/mm³ (5%).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção de maraviroc é variável, com picos múltiplos. O pico médio das concentrações plasmáticas de maraviroc é atingido em 2 horas (intervalo entre 0,5-4 horas), após a administração de doses orais únicas de 1 comprimido de 300 mg, administrado a voluntários saudáveis. A farmacocinética de maraviroc oral não é proporcional à dose, no intervalo de doses. A biodisponibilidade absoluta de uma dose de 100 mg é de 23% e espera-se que seja de 33% com doses de 300 mg. O maraviroc é um substrato para o transportador de efluxo glicoproteína P.

A coadministração de um comprimido de 300 mg com um pequeno-almoço rico em gorduras reduziu, em 33%, a C_{max} e AUC de maraviroc e a coadministração de 75 mg de solução oral com um pequeno-almoço rico em gorduras reduziu a AUC de maraviroc em 73% nos voluntários saudáveis adultos. Estudos com os comprimidos demonstraram um efeito reduzido dos alimentos com doses mais elevadas.

Nos estudos com adultos (utilizando formulações em comprimidos) ou no estudo pediátrico (utilizando quer as formulações em comprimidos quer a solução oral) não houve restrição de alimentos. Os resultados não indicaram quaisquer preocupações relevantes relativamente à eficácia ou à segurança relacionadas com as condições de posologia em jejum ou com alimentos. Deste modo, os comprimidos e a solução oral de maraviroc podem ser administrados com ou sem alimentos, nas doses recomendadas em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 2 anos e com peso corporal de, pelo menos, 10 kg (ver secção 4.2).

Distribuição

Maraviroc liga-se às proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente 76%) e demonstra afinidade moderada para a albumina e glicoproteína ácida alfa-1. O volume de distribuição de maraviroc é de, aproximadamente, 194 l.

Biotransformação

Estudos em seres humanos e *in vitro* que utilizaram microssomas hepáticos humanos e enzimas expressas, demonstraram que maraviroc é metabolizado, principalmente, pelo citocromo P450, em metabolitos que são, essencialmente, inativos contra o VIH-1. Estudos *in vitro* indicam que a CYP3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo do maraviroc. Estudos *in vitro* indicam também que as enzimas polimórficas CYP2C9, CYP2D6 e CYP2C19 não contribuem significativamente para o metabolismo do maraviroc.

Após uma dose oral única de 300 mg, maraviroc é o principal componente circulante (aproximadamente 42% de radioatividade). Em humanos, o metabolito circulante com maior significado é uma amina secundária (aproximadamente 22% de radioatividade), formada por N-desalquilação. Este metabolito polar não tem atividade farmacológica significativa. Outros metabolitos são produtos de mono-oxidação e são apenas pequenos componentes da radioatividade plasmática.

Eliminação

Foi realizado um estudo de equilíbrio de massa/eliminação, utilizando uma dose única de 300 mg de maraviroc marcado com C^{14} . Aproximadamente, 20% de maraviroc marcado com radioatividade foi recuperado na urina e 76% foi recuperado nas fezes, durante 168 horas. Maraviroc foi o componente major presente na urina (média de 8% da dose) e fezes (média de 25% das doses). O restante foi excretado sob a forma de metabolitos. Após administração intravenosa (30 mg), a semivida de maraviroc foi de 13,2 horas, 22% da dose foi excretada na forma inalterada na urina e os valores da depuração total e depuração renal foram de 44,0 l/h e 10,17 l/h, respetivamente.

Populações especiais de doentes:

População pediátrica

A farmacocinética intensiva de maraviroc foi avaliada em 50 doentes pediátricos infetados com VIH-1, com tropismo para o CCR5, com terapêutica anterior com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos (com peso entre 10,0 e 57,6 kg) na etapa de determinação da dose do ensaio clínico A4001031. As doses foram administradas com alimentos nos dias da avaliação farmacocinética intensiva e otimizadas para atingir uma concentração média acima do intervalo posológico (C_{avg}) de superior a 100 ng/ml; fora isso, maraviroc foi administrado com ou sem alimentos. A dose inicial de maraviroc foi escalada das doses em adultos utilizando uma área de superfície corporal (ASC) de 1,73 m² para as bandas com base na ASC (m²) de crianças e adolescentes. Adicionalmente, a posologia baseou-se no

facto dos indivíduos estarem a receber inibidores potentes da CYP3A (38/50), indutores potentes da CYP3A (2/50) ou outros medicamentos concomitantes que não são inibidores nem indutores potentes da CYP3A (10/50) como parte da TBO. A escassa farmacocinética foi avaliada em todos os indivíduos incluindo os 48 indivíduos adicionais a receber inibidores potentes da CYP3A que não fizeram parte da etapa de determinação da dose. O impacto de inibidores e/ou indutores potentes da CYP3A nos parâmetros farmacocinéticos de maraviroc em doentes pediátricos foi semelhante ao observado em adultos.

As bandas com base na ASC (m²) foram modificadas para bandas com base no peso (kg) para simplificar a posologia e para reduzir erros posológicos (ver secção 4.2). A utilização de doses baseadas no peso (kg) em pediátricos infetados com VIH-1 com terapêutica anterior resulta em exposições ao maraviroc semelhantes às observadas em adultos com terapêutica anterior a receber doses recomendadas com medicações concomitantes. Não foi estabelecida a farmacocinética do maraviroc em doentes pediátricos com idade inferior a 2 anos (ver secção 4.2).

Idosos

Foram realizadas análises à população dos estudos de Fase 1/2a e Fase 3 (16-65 anos de idade) e não se observou efeito da idade (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Um estudo comparou a farmacocinética de uma dose única de 300 mg de maraviroc em indivíduos com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min, n=6) e doença renal terminal com voluntários saudáveis (n=6). A média geométrica AUC_{inf} (CV%) para o maraviroc foi a seguinte: voluntários saudáveis (função renal normal) 1348,4 ng.h/ml (61%), compromisso renal grave 4367,7 ng.h/ml (52%); doença renal terminal (dose após diálise) 2677,4 ng.h/ml (40%) e doença renal terminal (dose prévia à diálise) 2805,5 ng.h/ml (45%). A C_{max} (CV%) foi de 335,6 ng/ml (87%) em voluntários saudáveis (função renal normal); 801,2 ng/ml (56%) no compromisso renal grave; 576,7 ng/ml (51%) na doença renal terminal (dose após diálise) e 478,5 ng/ml (38%) na doença renal terminal (dose prévia à diálise). A diálise teve um efeito mínimo na exposição em indivíduos com doença renal terminal. As exposições observadas em indivíduos com compromisso renal grave e doença renal terminal estavam dentro do intervalo observado em estudos de dose única com maraviroc 300 mg realizados em voluntários saudáveis com função renal normal. Deste modo, não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal tratados com maraviroc sem um potente inibidor da CYP3A4 (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

Adicionalmente, o estudo comparou a farmacocinética de doses múltiplas de maraviroc em associação com saquinavir/ritonavir 1000/100 mg BID (um inibidor potente da CYP3A4), durante 7 dias em indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina > 50 e ≤ 80 ml/min, n=6) e compromisso renal moderado (depuração da creatinina ≥ 30 e ≤ 50 ml/min, n=6) face a voluntários saudáveis (n=6). Os indivíduos receberam 150 mg de maraviroc em frequências de dose diferentes (voluntários saudáveis - a cada 12 horas; compromisso renal ligeiro - a cada 24 horas; compromisso renal moderado - a cada 48 horas). A concentração média (C_{med}) de maraviroc para além das 24 horas foi de 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml e 223,7 ng/ml para indivíduos com função renal normal, compromisso renal ligeiro e moderado respetivamente. A C_{med} de maraviroc 24-48 horas para indivíduos com compromisso renal moderado foi baixa (C_{med}: 32,8 ng/ml). Deste modo, frequências de posologia superiores a 24 horas em indivíduos com compromisso renal pode resultar em exposição inadequada entre 24-48 horas.

O ajuste de dose é necessário em doentes com compromisso renal tratados com maraviroc com inibidores potentes da CYP3A4 (ver secções 4.2 e 4.4 e 4.5).

Compromisso hepático

O maraviroc é principalmente metabolizado e eliminado pelo fígado. Um estudo comparou a farmacocinética de uma dose única de 300 mg de maraviroc em doentes com compromisso hepático

ligeiro (Child-Pugh classe A, n=8) e moderado (Child-Pugh classe B, n=8), comparativamente a indivíduos saudáveis (n=8). A média geométrica do rácio para a C_{max} e AUC foi, respetivamente, 11% e 25% superior para indivíduos com compromisso hepático ligeiro, e de 32% e 46% superior, respetivamente, para indivíduos com compromisso hepático moderado, comparativamente a indivíduos com função hepática normal. Os efeitos do compromisso hepático moderado podem ser subestimados devido à informação limitada em doentes com capacidade metabólica diminuída e depuração renal elevada. Os resultados devem, por isso, ser interpretados com precaução. Não foi estudada a farmacocinética de maraviroc em indivíduos com compromisso hepático grave (ver secções 4.2 e 4.4).

Raça

Não foram observadas diferenças relevantes entre indivíduos Caucasianos, Asiáticos e Negros. Não foi avaliada farmacocinética nas outras raças.

Sexo

Não foram observadas diferenças relevantes na farmacocinética.

Farmacogenómica

A farmacocinética de maraviroc depende da atividade e do nível de expressão da CYP3A5, que pode ser modulado por alteração genética. Os indivíduos com uma CYP3A5 funcional (alelo CYP3A5*1) demonstraram ter uma exposição reduzida a maraviroc em comparação com indivíduos com atividade CYP3A5 defeituosa (por ex., CYP3A5*3, CYP3A5*6 e CYP3A5*7). A frequência alélica da CYP3A5 depende da etnicidade: a maioria dos Caucasianos (~90%) são metabolizadores fracos dos substratos da CYP3A5 (i.e., indivíduos sem cópia de alelos CYP3A5 funcionais) enquanto que aproximadamente 40% dos Afro-Americanos e 70% dos Africanos Subsarianos são metabolizadores extensivos (i.e., indivíduos com duas cópias de alelos CYP3A5 funcionais).

Num estudo de Fase 1, realizado em indivíduos saudáveis, os indivíduos de raça negra com um genótipo da CYP3A5 conferindo extenso metabolismo ao maraviroc (2 alelos CYP3A5*1; n=12) tiveram uma AUC 37% e 26% inferior quando lhes foi administrado maraviroc 300 mg duas vezes por dia em comparação com indivíduos de raça negra (n=11) e Caucasianos (n=12) com genótipo da CYP3A5 conferindo metabolismo fraco ao maraviroc (sem alelo CYP3A5*1), respetivamente. A diferença na exposição ao maraviroc entre metabolizadores fracos e extensivos da CYP3A5 foi reduzida quando maraviroc foi administrado em conjunto com um inibidor potente da CYP3A: metabolizadores extensivos da CYP3A5 (n=12) tiveram uma AUC de maraviroc 17% inferior em comparação com metabolizadores fracos da CYP3A5 (n=11) com uma posologia de maraviroc 150 mg uma vez por dia na presença de darunavir/cobicistate (800/150 mg).

Todos os indivíduos no estudo de Fase 1 atingiram concentrações de C_{avg} que se demonstrou estarem associadas a eficácia virológica quase máxima com maraviroc (75 ng/ml) no estudo de Fase 3 em doentes adultos sem tratamento prévio (MERIT). Assim, apesar das diferenças na prevalência do genótipo da CYP3A5 por raça, o efeito do genótipo da CYP3A5 na exposição a maraviroc não é considerado clinicamente significativo e não é necessário nenhum ajuste posológico de maraviroc de acordo com o genótipo da CYP3A5, raça ou etnicidade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A principal atividade farmacológica (afinidade para o recetor CCR5) esteve presente no macaco (ocupação dos recetores a 100%) e limitada no ratinho, rato, coelho e cão. Não foram notificadas consequências adversas significativas em ratos e no ser humano devido à carência de recetores CCR5 por remoção genética.

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que maraviroc tem potencial para aumentar o intervalo QT, em doses supratrapêuticas, sem evidência de arritmia.

Estudos de toxicidade de dose repetida em ratos identificaram o fígado como o órgão alvo primário para a toxicidade (aumento nas transaminases, hiperplasia do canal biliar e necrose).

Foi avaliado o potencial carcinogênico do maraviroc por um estudo com ratinhos transgênicos com a duração de 6 meses e um estudo em ratos com 24 meses de duração. Em ratinhos, não foi notificado um aumento estatisticamente significativo na incidência de tumores, com a exposição sistêmica de 7 a 39 vezes a exposição humana de 300 mg duas vezes por dia (medição da AUC 0-24h da forma livre). Em ratos, a administração de maraviroc numa exposição sistêmica 21 vezes a exposição humana esperada, produziu adenomas da tireoide associados a alterações hepáticas adaptativas. Estes resultados são considerados de baixa relevância para os seres humanos. Adicionalmente, foram notificados colangiocarcinomas (2/60 machos em doses de 900 mg/kg) e colangiomas (1/60 fêmeas em doses de 500 mg/kg) no estudo em ratos à exposição sistêmica de, pelo menos, 15 vezes a exposição livre esperada em seres humanos.

Maraviroc não foi mutagênico ou genotóxico numa série de ensaios *in vitro* e *in vivo*, incluindo mutação reversa bacteriana, aberrações cromossômicas em linfócitos humanos e micronúcleos na medula óssea do ratinho.

Maraviroc não diminuiu o acasalamento ou a fertilidade de ratos machos ou fêmeas, e não afetou o esperma de ratos machos tratados com doses até 1000 mg/kg. A exposição a este nível da dose correspondeu a 39 vezes a AUC livre clinicamente estimada para uma dose de 300 mg duas vezes por dia.

Foram realizados estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos com doses até 39 e 34 vezes a AUC livre clinicamente estimada para uma dose de 300 mg duas vezes por dia. Em coelhos, 7 fetos tiveram malformações externas em doses maternas tóxicas, e 1 feto à dose de 75 mg/kg.

Foram realizados estudos de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, com doses até 27 vezes a AUC livre clinicamente estimada para uma dose de 300 mg duas vezes ao dia. Foi observado um ligeiro aumento na atividade motora de ratos machos lactentes ou adultos, no entanto, não foram observados efeitos em fêmeas. Outros parâmetros de desenvolvimento na descendência, incluindo fertilidade e desempenho reprodutivo, não foram afetados pela administração materna de maraviroc.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Ácido cítrico (anidro)
Citrato de sódio dihidratado
Sucralose
Benzoato de sódio (E211)
Aroma de morango
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.
Após primeira abertura: 60 dias

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Eliminar 60 dias após a primeira abertura. A data de eliminação da solução oral deve ser escrita na embalagem exterior no espaço disponibilizado para o efeito.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho de polipropileno, resistente à abertura por crianças, contendo 230 ml de maraviroc 20 mg/ml solução. A embalagem também inclui uma prensa de elastómero termoplástico no adaptador do frasco, e um aplicador oral de 10 ml que consiste numa barrica de polipropileno (com graduações em ml) e um êmbolo de polietileno.

O aplicador oral é disponibilizado para uma medição precisa da dose prescrita da solução oral.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/418/013

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de setembro de 2007
Data da última renovação: 20 de julho de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Comprimidos

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemanha

Solução oral

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B 1930 Zaventem
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPSs)**

Os requisitos para a apresentação de RPSs para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83 e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Plano de gestão do risco (PGR)

O titular da autorização de introdução no mercado (TAIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco – 150 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

CELSENTRI 150 mg comprimidos revestidos por película
maraviroc

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de maraviroc.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja: ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM-AAAA }

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/418/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

celsentri 150 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem para frasco contendo comprimidos revestidos por película de 25 mg de maraviroc

1. NOME DO MEDICAMENTO

CELSENTRI 25 mg comprimidos revestidos por película
maraviroc

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de maraviroc.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja: ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

120 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM-AAAA }

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/418/011

13. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

celsentri 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco – 25 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

CELSENTRI 25 mg comprimidos revestidos por película
maraviroc

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de maraviroc.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja: **ver folheto informativo para informação adicional.**

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

120 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM-AAAA }

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/418/011

13. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem para frasco contendo comprimidos revestidos por película de 75 mg de maraviroc

1. NOME DO MEDICAMENTO

CELSENTRI 75 mg comprimidos revestidos por película
maraviroc

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de maraviroc.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja: ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

120 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM-AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/418/012

13. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

celsentri 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco – 75 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

CELSENTRI 75 mg comprimidos revestidos por película
maraviroc

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de maraviroc.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja: ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

120 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM-AAAA }

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/418/012

13. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem para frasco contendo comprimidos revestidos por película de 150 mg de maraviroc

1. NOME DO MEDICAMENTO

CELSENTRI 150 mg comprimidos revestidos por película
maraviroc

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de maraviroc.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja: ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM-AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/418/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

celsentri 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco – 150 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

CELSENTRI 150 mg comprimidos revestidos por película
maraviroc

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de maraviroc.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja: **ver folheto informativo para informação adicional.**

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM-AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/418/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

celsentri 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem para frascos contendo comprimidos revestidos por película de 300 mg de maraviroc

1. NOME DO MEDICAMENTO

CELSENTRI 300 mg comprimidos revestidos por película
maraviroc

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de maraviroc.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja: ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM-AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/418/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

celsentri 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco – 300 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

CELSENTRI 300 mg comprimidos revestidos por película
maraviroc

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de maraviroc.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja: **ver folheto informativo para informação adicional.**

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM-AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/418/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

celsentri 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem para embalagem blister contendo comprimidos revestidos por película de 150 mg de maraviroc

1. NOME DO MEDICAMENTO

CELSENTRI 150 mg comprimidos revestidos por película maraviroc

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de maraviroc.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja: ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM-AAAA }

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/418/002
EU/1/07/418/003
EU/1/07/418/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

celsentri 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem para embalagem blister contendo comprimidos revestidos por película de 300 mg de maraviroc

1. NOME DO MEDICAMENTO

CELSENTRI 300 mg comprimidos revestidos por película maraviroc

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de maraviroc.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja: ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM-AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/418/007
EU/1/07/418/008
EU/1/07/418/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

celsentri 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Rótulo da cinta externa da embalagem múltipla de 180 (2 embalagens de 90 comprimidos revestidos por película) embaladas em folha transparente – incluindo a blue box - 150 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

CELSENTRI 150 mg comprimidos revestidos por película
maraviroc

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de maraviroc.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja: ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 180 (2 embalagens de 90) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM-AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/418/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

celsentri 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Rótulo da cinta externa da embalagem múltipla de 180 (2 embalagens de 90 comprimidos revestidos por película) embaladas em folha transparente – incluindo a blue box - 300 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

CELSENTRI 300 mg comprimidos revestidos por película
maraviroc

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de maraviroc.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja: ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 180 (2 embalagens de 90) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM-AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/418/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

celsentri 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

2 cartonagens para embalagem blister contendo comprimidos revestidos por película de 150 mg de maraviroc – sem Blue Box

1. NOME DO MEDICAMENTO

CELSENTRI 150 mg comprimidos revestidos por película maraviroc

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de maraviroc.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja: ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

90 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM-AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort

Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/418/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

celsentri 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

2 cartonagens para embalagem blister contendo comprimidos revestidos por película de 300 mg de maraviroc – sem Blue Box

1. NOME DO MEDICAMENTO

CELSENTRI 300 mg comprimidos revestidos por película maraviroc

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de maraviroc.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja: ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

90 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM-AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/418/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

celsentri 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Tira blister contendo 10 comprimidos revestidos por película de 150 mg de maraviroc

1. NOME DO MEDICAMENTO

CESENTRI 150 mg comprimidos revestidos por película
maraviroc

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM-AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lot: {número}

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Tira blister contendo 10 comprimidos revestidos por película de 300 mg de maraviroc

1. NOME DO MEDICAMENTO

CELSENTRI 300 mg comprimidos revestidos por película
maraviroc

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM-AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lot: {número}

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem para frasco contendo 20 mg/ml de maraviroc em solução oral

1. NOME DO MEDICAMENTO

CELTENTRI 20 mg/ml solução oral
maraviroc

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução oral contém 20 mg de maraviroc.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém benzoato de sódio (E211): ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Conteúdo do frasco:

230 ml de solução oral

A embalagem contém um aplicador oral e um adaptador para o frasco.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM-AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.
Eliminar 60 dias após a primeira abertura
Eliminar em:

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/418/013

13. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

celsentri 20 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco – maraviroc 20 mg/ml solução oral

1. NOME DO MEDICAMENTO

CELSENTRI 20 mg/ml solução oral
maraviroc

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução oral contém 20 mg de maraviroc.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém benzoato de sódio (E211): ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Conteúdo do frasco:
230 ml de solução oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM-AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.
Eliminar 60 dias após a primeira abertura
Eliminar em:

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/418/013

13. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

CESENTRI 25 mg comprimidos revestidos por película
CESENTRI 75 mg comprimidos revestidos por película
CESENTRI 150 mg comprimidos revestidos por película
CESENTRI 300 mg comprimidos revestidos por película
maraviroc

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver Secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é CESENTRI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar CESENTRI
3. Como tomar CESENTRI
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar CESENTRI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é CESENTRI e para que é utilizado

CESENTRI contém um medicamento chamado maraviroc. Maraviroc pertence a um grupo de medicamentos chamados *antagonistas CCR5*. CESENTRI funciona bloqueando um recetor chamado CCR5 que o VIH utiliza para entrar e infetar as suas células sanguíneas.

CESENTRI é utilizado para tratar o Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (VIH-1) em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 2 anos e com peso corporal de, pelo menos, 10 kg.

CESENTRI tem de ser tomado em combinação com outros medicamentos que também são usados para tratar a infeção por VIH. Estes medicamentos são todos chamados de *medicamentos anti-VIH ou antirretrovirais*.

CESENTRI, como parte da terapêutica combinada, reduz a quantidade de vírus no seu organismo e mantém-na num nível baixo. Isto ajuda o seu organismo a aumentar o número de células CD4 no seu sangue. As células CD4 são um tipo de glóbulo branco e são importantes para ajudar o seu organismo no combate à infeção.

2. O que precisa de saber antes de tomar CESENTRI

Não tome CESENTRI:

- se tem (ou se o seu filho tem, caso seja ele/ela o doente) **alergia** ao maraviroc ou ao amendoim ou à soja ou a qualquer outro componente de CESENTRI (*indicados na secção 6*).

→ **Fale com o seu médico** se pensa que esta situação se aplica a si ou ao seu filho.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar ou dar CELSENTRI.

O seu médico terá de lhe recolher amostras de sangue para testar se CELSENTRI é um tratamento adequado para si (ou para o seu filho, se for ele/ela o doente).

Algumas pessoas a tomar CELSENTRI desenvolveram reações alérgicas ou na pele graves (*ver também 'Efeitos secundários graves' na secção 4*).

Antes de tomar este medicamento, assegure-se de que o seu médico sabe se tem ou teve (ou que o seu filho tem ou teve) no passado qualquer um dos seguintes:

- problemas de **figado**, incluindo **hepatites** crónicas de tipo B ou C. Apenas um número limitado de pessoas com problemas de figado tomaram CELSENTRI. Poderá ser necessário monitorizar cuidadosamente a sua função hepática (*Ver também 'Problemas de figado' na secção 4*).
- **tensão arterial baixa**, incluindo tonturas quando se levanta ou se senta rapidamente, ou se está a tomar medicamentos para baixar a tensão arterial. Tal deve-se a uma descida brusca na pressão arterial. Se tal acontecer, deite-se (ou deite o seu filho) até que se sinta (ou o seu filho se sinta) melhor. Ao levantar-se, faça-o o mais lentamente possível.
- **tuberculose (TB) ou infeções fúngicas** graves. CELSENTRI pode, potencialmente, aumentar o seu risco de desenvolvimento de infeções.
- problemas **renais**. Isto é **especialmente importante** se também estiver a tomar outros medicamentos (*ver 'Outros medicamentos e CELSENTRI' mais abaixo na secção 2*).
- **problemas com o seu coração ou sistema circulatório**. Apenas um número limitado de pessoas com problemas de coração ou circulatórios graves tomaram CELSENTRI.

→ **Informe o seu médico** antes de iniciar o tratamento se pensa que alguma destas situações se aplica a si (ou ao seu filho).

Situações às quais necessita de estar atento

Algumas pessoas a tomar medicamentos para o VIH desenvolvem outras situações que podem ser graves. Estas incluem:

- sintomas de infeções e inflamação
- dor nas articulações, rigidez e problemas nos ossos

Precisa de saber acerca dos sinais e sintomas importantes a que deve estar atento enquanto estiver a tomar CELSENTRI.

→ **Leia a informação 'Outros efeitos secundários possíveis da terapêutica combinada para o VIH' na Secção 4 deste folheto.**

Proteja as outras pessoas

A infeção pelo VIH propaga-se por contacto sexual com alguém que tenha a infeção, ou por transferência de sangue infetado (por exemplo, ao partilhar agulhas de injeção). Poderá (ou o seu filho poderá) continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento, apesar de se reduzir o risco com um tratamento eficaz.

→ Fale com o seu médico sobre como evitar infetar outras pessoas.

Pessoas idosas

CELSENTRI apenas foi tomado por um número limitado de pessoas com 65 anos de idade ou mais. Se pertence a este grupo etário, discuta com o seu médico se pode utilizar CELSENTRI.

Crianças

A utilização de CELSENTRI não foi testada em crianças com idade inferior a 2 anos ou com peso corporal inferior a 10 kg. Deste modo, não se recomenda CELSENTRI em crianças com menos de 2 anos ou que pesem menos de 10 kg.

Outros medicamentos e CELSENTRI

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar (ou se a sua criança estiver a tomar), tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico ou farmacêutico se começar (ou se o seu filho começar) a tomar um novo medicamento enquanto toma CELSENTRI.

É possível que medicamentos contendo **Hipericão** (*Hypericum perforatum*) impeçam CELSENTRI de funcionar corretamente. **Não os deve tomar enquanto estiver a tomar CELSENTRI.**

Alguns medicamentos podem alterar a quantidade de CELSENTRI no organismo quando são tomados ao mesmo tempo que CELSENTRI. Estes incluem:

- outros medicamentos para tratar a infeção pelo **VIH** ou **hepatite C** (como atazanavir, cobicistate, darunavir, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, bocaprevir, telaprevir)
- **antibióticos** (claritromicina, telitromicina, rifampicina, rifaburina)
- medicamentos **antifúngicos** (cetoconazol, itraconazol, fluconazol)
- medicamentos **anticonvulsivantes** (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

➔ **Informe o seu médico** se estiver (ou se o seu filho estiver) a tomar qualquer um destes medicamentos. Isto permitirá ao seu médico prescrever a dose mais adequada de CELSENTRI.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar:

➔ **Fale com o seu médico** sobre os riscos e benefícios de tomar CELSENTRI.

As mulheres que são VIH-positivas não devem amamentar porque a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Desconhece-se se os componentes de CELSENTRI podem também passar para o leite materno. Se estiver a amamentar ou a pensar em amamentar:

➔ **Fale com o seu médico** imediatamente.

Condução de veículos e utilização de máquinas

CELSENTRI pode fazer com que fique tonto.

➔ **Não conduza, ande de bicicleta ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas a não ser que tenha a certeza que não foi afetado.**

CELSENTRI contém lecitina de soja e sódio.

Se for alérgico ao amendoim ou soja, não utilize este medicamento.

CELSENTRI contém menos de 1 mmol sódio (23 mg) por comprimidos, isto é, praticamente isento de sódio.

3. Como tomar CELSENTRI

Tome ou administre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico irá aconselhá-lo sobre se será melhor tomar CELSENTRI solução oral, se não conseguir (ou se o seu filho) não conseguir engolir comprimidos.

Que quantidade tomar

Adultos

A dose recomendada de CELSENTRI é de 150 mg, 300 mg ou 600 mg duas vezes por dia, dependendo dos outros medicamentos que esteja a tomar ao mesmo tempo. Tome sempre a dose recomendada pelo seu médico.

Pessoas com problemas renais

Se tem um problema nos rins, o seu médico poderá alterar a sua dose.

➔ **Fale com o seu médico** se está situação se aplica a si.

Adolescentes e crianças com mais de 2 anos de idade e com peso corporal de, pelo menos, 10 kg

O seu médico irá decidir a dose correta de CELSENTRI com base no peso e noutros medicamentos que estejam a ser tomados ao mesmo tempo.

CELSENTRI pode ser tomado com ou sem alimentos. CELSENTRI deve ser sempre tomado por via oral.

CELSENTRI tem de ser tomado em associação com outros medicamentos para o tratamento do VIH. Consulte os Folhetos Informativos desses medicamentos para obter indicações sobre como tomá-los.

Se tomar ou administrar mais CELSENTRI do que deveria

Se, acidentalmente, tomar ou administrar demasiado CELSENTRI:

➔ **Contacte o seu médico ou o hospital mais próximo imediatamente.**

Caso se tenha esquecido de tomar ou de administrar CELSENTRI

Se se esqueceu (ou se o seu filho se esqueceu) de uma dose de CELSENTRI, tome ou administre a dose esquecida logo que possível e depois continue com a próxima dose na altura devida.

Se estiver quase na hora da próxima dose, não tome ou administre a dose esquecida. Aguarde pela próxima dose à hora habitual.

Não tome ou administre uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar ou se o seu filho parar de tomar CELSENTRI

Continue a tomar CELSENTRI até que o seu médico lhe diga para parar.

É importante que tome os seus medicamentos à hora certa todos os dias, uma vez que garante que a infeção pelo VIH não aumenta no seu organismo. Por isso, a menos que o seu médico lhe diga para parar (ou para o seu filho parar) o tratamento, é importante que continue a tomar CELSENTRI corretamente, como descrito acima.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Informe o seu médico se notar algo de invulgar na sua saúde ou na saúde do seu filho.

Efeitos secundários graves – peça ajuda médica imediatamente

Reações alérgicas ou na pele graves

Algumas pessoas a tomar CELSENTRI desenvolveram reações alérgicas e na pele graves e potencialmente fatais. Estas são raras e podem afetar até 1 em 1.000 pessoas a tomar CELSENTRI. Se tiver qualquer um dos seguintes sintomas enquanto estiver a tomar CELSENTRI:

- inchaço da face, lábios ou língua
- dificuldades em respirar
- erupção na pele generalizada
- febre (temperatura elevada)
- bolhas e descamação da pele, especialmente ao redor da boca, nariz, olhos e genitais.

→ **Peça ajuda médica imediatamente se tiver estes sintomas. Pare de tomar CELSENTRI.**

Problemas de fígado

Estes são raros e podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas a tomar CELSENTRI. Os sinais incluem:

- perda de apetite
- náuseas ou vômitos
- amarelecimento da pele ou dos olhos
- erupção na pele ou comichão
- sensação de muito cansaço
- dor ou hipersensibilidade dolorosa no estômago
- urina escura
- sonolência e confusão
- febre (temperatura elevada).

→ **Contacte um médico imediatamente se tiver estes sintomas. Pare de tomar CELSENTRI.**

Outros efeitos secundários

Efeitos secundários frequentes

Podem afetar **1 a 10 em 100** pessoas:

- diarreia, mal-estar, dor de estômago, gases (*flatulência*),
- perda de apetite
- dor de cabeça, alterações do sono, depressão
- erupção na pele (*ver também 'Reações alérgicas ou na pele graves' mais acima na secção 4*)
- sensação de fraqueza ou falta de energia, anemia (observada nos resultados das análises ao sangue)
- aumento das enzimas hepáticas (observado nos resultados das análises ao sangue), que pode ser um sinal de problemas de fígado (*ver também 'Problemas de fígado' mais acima na secção 4*).

Efeitos secundários pouco frequentes

Podem afetar **até 1 em 100** pessoas

- infecção nos pulmões
- infecção fúngica do esófago
- convulsões (*ataques*)
- sentir-se tonto, a desmaiar ou atordoado quando se levanta
- falência renal, perda de proteínas pela urina
- um aumento numa substância conhecida como CPK (observado nos resultados das análises ao sangue), que é um sinal que os músculos se encontram inflamados ou danificados.

Efeitos secundários raros

Podem afetar **até 1 em 1.000** pessoas:

- dor no peito (causada pela diminuição do fluxo sanguíneo para o coração)
- diminuição do tamanho do músculo
- alguns tipos de cancro como do esófago e dos ductos biliares
- diminuição no número de células do sangue (observado nos resultados das análise ao sangue)

Outros efeitos secundários possíveis da terapêutica combinada para o VIH

Pessoas a tomar terapêutica combinada para o VIH podem ter outros efeitos secundários.

Sintomas de infeção e inflamação

Pessoas com infeção pelo VIH avançada (SIDA) têm sistemas imunitários fracos e têm mais probabilidades de desenvolver infeções graves (*infeções oportunistas*). Quando iniciam o tratamento, o sistema imunitário torna-se mais forte, para que o organismo comece a combater infeções.

Podem desenvolver-se **sintomas de infeção e inflamação**, causados por:

- infeções mascaradas, antigas podem agravar-se novamente à medida que o organismo as combate
- o sistema imunitário atacar os tecidos saudáveis do organismo (*doenças autoimunes*).

Os sintomas de doenças autoimunes podem desenvolver-se vários meses após começar a tomar o medicamento para tratar a sua infeção pelo VIH. Os sintomas podem incluir:

- fraqueza muscular
- fraqueza que começa nas mãos e nos pés e que avança para o tronco
- palpitações ou tremor
- hiperatividade (irrequietude e movimentos excessivos)
- Se tiver quaisquer sintomas de infeção ou se verificar qualquer um dos sintomas acima:
➔ **Informe o seu médico imediatamente.** Não tome outros medicamentos para a infeção sem o conselho do seu médico.

Dor nas articulações, rigidez e problemas nos ossos

Algumas pessoas a fazer terapêutica combinada para o VIH desenvolvem uma doença denominada *osteonecrose*. Com esta doença, partes do tecido ósseo morrem, devido à diminuição do fornecimento de sangue ao osso.

Não se conhece a frequência com que esta doença ocorre. Terá maior probabilidade de a desenvolver:

- se estiver a tomar terapêutica combinada há muito tempo
- se estiver também a tomar medicamentos anti-inflamatórios chamados corticosteroides
- se consumir álcool
- se tiver um sistema imunitário muito debilitado
- se tiver excesso de peso.

Os sinais a que deve estar atento incluem:

- rigidez nas articulações
- moinhas e dores (especialmente na anca, joelho e ombro)
- dificuldade em movimentar-se.

Se notar algum destes sintomas:

➔ **Informe o seu médico.**

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no **Apêndice V***. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar CELSENTRI

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize CELSENTRI após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, no blister ou no rótulo do frasco. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de CELSENTRI

- A substância ativa é maraviroc. Cada comprimido revestido por película contém 25 mg, 75 mg, 150 mg ou 300 mg de maraviroc.
- Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, hidrogenofosfato de cálcio anidro, carboximetilamido sódico, estearato de magnésio.

Revestimento: álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, talco, lecitina de soja, indigotina (E132).

Qual o aspeto de CELSENTRI e conteúdo da embalagem

CELSENTRI comprimidos revestidos por película são azuis marcados com “MVC 25”, “MVC 75”, “MVC 150” ou “MVC 300”.

CELSENTRI 25 mg e 75 mg comprimidos revestidos por película são fornecidos em frascos de 120 comprimidos.

CELSENTRI 150 mg e 300 mg comprimidos revestidos por película são fornecidos em frascos de 180 comprimidos ou em embalagens contendo blisters de 30, 60, 90 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas de 180 (2 embalagens de 90) comprimidos revestidos por película.

Podem não ser comercializadas todas as dimensões de embalagem em todos os países.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Holanda.

Fabricante

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: +34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

CELSENTRI 20 mg/ml solução oral maraviroc

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver Secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é CELSENTRI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar CELSENTRI
3. Como tomar CELSENTRI
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar CELSENTRI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é CELSENTRI e para que é utilizado

CELSENTRI contém um medicamento chamado maraviroc. Maraviroc pertence a um grupo de medicamentos chamados *antagonistas CCR5*. CELSENTRI funciona bloqueando um recetor chamado CCR5 que o VIH utiliza para entrar e infetar as suas células sanguíneas.

CELSENTRI é utilizado para tratar o Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (VIH-1) em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 2 anos e com peso corporal de, pelo menos, 10 kg.

CELSENTRI tem de ser tomado em combinação com outros medicamentos que também são usados para tratar a infeção por VIH. Estes medicamentos são todos chamados de *medicamentos anti-VIH ou antirretrovirais*.

CELSENTRI, como parte da terapêutica combinada, reduz a quantidade de vírus no seu organismo e mantém-na num nível baixo. Isto ajuda o seu organismo a aumentar o número de células CD4 no seu sangue. As células CD4 são um tipo de glóbulo branco e são importantes para ajudar o seu organismo no combate à infeção.

2. O que precisa de saber antes de tomar CELSENTRI

Não tome CELSENTRI:

- se tem (ou se o seu filho tem, caso seja ele/ela o doente) **alergia** ao maraviroc ou a qualquer outro componente de CELSENTRI (*indicados na secção 6*).

➔ **Fale com o seu médico** se pensa que esta situação se aplica a si ou ao seu filho.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar ou dar CELSENTRI.

O seu médico terá de lhe recolher amostras de sangue para testar se CELSENTRI é um tratamento adequado para si (ou para o seu filho, se for ele/ela o doente).

Algumas pessoas a tomar CELSENTRI desenvolveram reações alérgicas ou na pele graves (*ver também 'Efeitos secundários graves' na secção 4*).

Antes de tomar este medicamento, assegure-se de que o seu médico sabe se tem ou teve (ou que o seu filho tem ou teve) no passado qualquer um dos seguintes:

- problemas de **figado**, incluindo **hepatites** crónicas de tipo B ou C. Apenas um número limitado de pessoas com problemas de figado tomaram CELSENTRI. Poderá ser necessário monitorizar cuidadosamente a sua função hepática (*Ver também 'Problemas de figado' na secção 4*).
- **tensão arterial baixa**, incluindo tonturas quando se levanta ou se senta rapidamente, ou se está a tomar medicamentos para baixar a tensão arterial. Tal deve-se a uma descida brusca na pressão arterial. Se tal acontecer, deite-se (ou deite o seu filho) até que se sinta (ou o seu filho se sinta) melhor. Ao levantar-se, faça-o o mais lentamente possível.
- **tuberculose (TB) ou infeções fúngicas** graves. CELSENTRI pode, potencialmente, aumentar o seu risco de desenvolvimento de infeções.
- problemas **renais**. Isto é **especialmente importante** se também estiver a tomar outros medicamentos (*ver 'Outros medicamentos e CELSENTRI' mais abaixo na secção 2*).
- **problemas com o seu coração ou sistema circulatório**. Apenas um número limitado de pessoas com problemas de coração ou circulatórios graves tomaram CELSENTRI.

→ **Informe o seu médico** antes de iniciar o tratamento se pensa que alguma destas situações se aplica a si (ou ao seu filho).

Situações às quais necessita de estar atento

Algumas pessoas a tomar medicamentos para o VIH desenvolvem outras situações que podem ser graves. Estas incluem:

- sintomas de infeções e inflamação
- dor nas articulações, rigidez e problemas nos ossos

Precisa de saber acerca dos sinais e sintomas importantes a que deve estar atento enquanto estiver a tomar CELSENTRI.

→ **Leia a informação 'Outros efeitos secundários possíveis da terapêutica combinada para o VIH' na Secção 4 deste folheto.**

Proteja as outras pessoas

A infeção pelo VIH propaga-se por contacto sexual com alguém que tenha a infeção, ou por transferência de sangue infetado (por exemplo, ao partilhar agulhas de injeção). Poderá (ou o seu filho poderá) continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento, apesar de se reduzir o risco com um tratamento eficaz.

→ Fale com o seu médico sobre como evitar infetar outras pessoas.

Pessoas idosas

CELSENTRI apenas foi tomado por um número limitado de pessoas com 65 anos de idade ou mais. Se pertence a este grupo etário, discuta com o seu médico se pode utilizar CELSENTRI.

Crianças

CELSENTRI não foi testada em crianças com idade inferior a 2 anos ou com peso corporal inferior a 10 kg. Deste modo, não se recomenda CELSENTRI para crianças com menos de 2 anos ou que pesem menos de 10 kg.

Outros medicamentos e CELSENTRI

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar (ou se a sua criança estiver a tomar), tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico ou farmacêutico se começar (ou se o seu filho começar) a tomar um novo medicamento enquanto toma CELSENTRI.

É possível que medicamentos contendo **Hipericão** (*Hypericum perforatum*) impeçam CELSENTRI de funcionar corretamente. **Não os deve tomar enquanto estiver a tomar CELSENTRI.**

Alguns medicamentos podem alterar a quantidade de CELSENTRI no organismo quando são tomados ao mesmo tempo que CELSENTRI. Estes incluem:

- outros medicamentos para tratar a infeção pelo **VIH** ou **hepatite C** (como atazanavir, cobicistate, darunavir, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, bocaprevir, telaprevir)
- **antibióticos** (claritromicina, telitromicina, rifampicina, rifaburina)
- medicamentos **antifúngicos** (cetoconazol, itraconazol, fluconazol)
- medicamentos **anticonvulsivantes** (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

➔ **Informe o seu médico** se estiver (ou se o seu filho estiver) a tomar qualquer um destes medicamentos. Isto permitirá ao seu médico prescrever a dose mais adequada de CELSENTRI.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar:

➔ **Fale com o seu médico** sobre os riscos e benefícios de tomar CELSENTRI.

As mulheres que são VIH-positivas não devem amamentar porque a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Desconhece-se se os componentes de CELSENTRI podem também passar para o leite materno. Se estiver a amamentar ou a pensar em amamentar:

➔ **Fale com o seu médico** imediatamente.

Condução de veículos e utilização de máquinas

CELSENTRI fazer com que fique tonto.

➔ **Não conduza, ande de bicicleta ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas a não ser que tenha a certeza que não foi afetado.**

CELSENTRI contém benzoato de sódio e sódio.

CELSENTRI contém 1 mg de benzoato de sódio (E 211) por ml.

CELSENTRI contém menos de 1 mmol sódio (23 mg) por ml, isto é, praticamente isento de sódio.

3. Como tomar CELSENTRI

Tome ou administre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico irá aconselhá-lo sobre se será melhor tomar CELSENTRI solução oral, se não conseguir (ou se o seu filho) não conseguir engolir comprimidos.

Que quantidade tomar

Adultos

A dose recomendada de CELSENTRI é de **150 mg (7,5 ml), 300 mg (15 ml) ou 600 mg (30 ml) duas vezes por dia**, dependendo dos outros medicamentos que esteja a tomar ao mesmo tempo. Tome sempre a dose recomendada pelo seu médico.

Pessoas com problemas renais

Se tem um problema nos rins, o seu médico poderá alterar a sua dose.

➔ **Fale com o seu médico** se está situação se aplica a si.

Adolescentes e crianças com mais de 2 anos de idade e com peso corporal de, pelo menos, 10 kg

O seu médico irá decidir a dose correta de CELSENTRI com base no peso e noutros medicamentos que estejam a ser tomados ao mesmo tempo.

Consulte o diagrama e as instruções no final desta secção para indicações sobre como medir e tomar (ou administrar) uma dose de medicamento.

CELSENTRI pode ser tomado com ou sem alimentos. CELSENTRI deve ser sempre tomado por via oral.

CELSENTRI tem de ser tomado em associação com outros medicamentos para o tratamento do VIH. Consulte os Folhetos Informativos desses medicamentos para obter indicações sobre como tomá-los.

Se tomar ou administrar mais CELSENTRI do que deveria

Se, acidentalmente, tomar ou administrar demasiado CELSENTRI:

➔ **Contacte o seu médico ou o hospital mais próximo imediatamente.**

Caso se tenha esquecido de tomar ou de administrar CELSENTRI

Se se esqueceu (ou se o seu filho se esqueceu) de uma dose de CELSENTRI, tome ou administre a dose esquecida logo que possível e depois continue com a próxima dose na altura devida.

Se estiver quase na hora da próxima dose, não tome ou administre a dose esquecida. Aguarde pela próxima dose à hora habitual.

Não tome ou administre uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

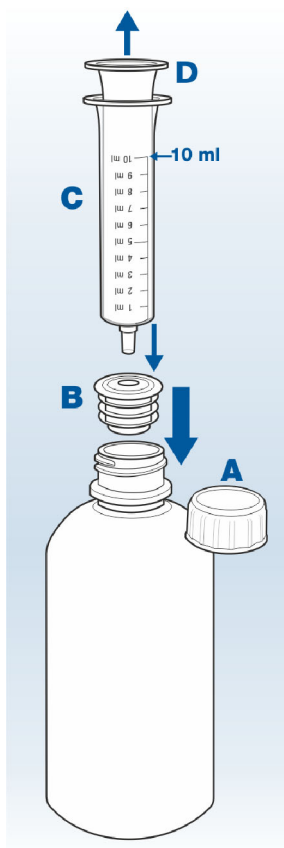
Se parar ou se o seu filho parar de tomar CELSENTRI

Continue a tomar CELSENTRI até que o seu médico lhe diga para parar.

É importante que tome os seus medicamentos à hora certa todos os dias, uma vez que garante que a infeção pelo VIH não aumenta no seu organismo. Por isso, a menos que o seu médico lhe diga para parar (ou para o seu filho parar) o tratamento, é importante que continue a tomar CELSENTRI corretamente, como descrito acima.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Como medir a dose e tomar o medicamento



Utilize o aplicador oral fornecido com a embalagem para medir a sua dose com precisão.

1. **Retire a tampa do frasco (A)**. Mantenha-a em segurança.
2. Segure o frasco com firmeza. **Empurre o adaptador de plástico (B) para o gargalo do frasco** para que este encaixe na perfeição.
3. **Insira o aplicador (C)** firmemente no adaptador.
4. Vire o frasco ao contrário.
5. **Puxe o êmbolo do aplicador para fora (D)** até que o aplicador contenha a primeira parte da dose completa.
6. Coloque o frasco novamente na posição correta. **Retire o aplicador** do adaptador.
7. **Coloque o aplicador na sua boca (ou na boca do seu filho)**, colocando a ponta do aplicador contra a parte interior da bochecha. **Empurre o êmbolo lentamente**, dando tempo para engolir. **Não** empurre com demasiada força nem esguiche o líquido para a parte de trás da garganta, uma vez que tal pode causar asfixia.
8. **Repita os passos 3 a 7** do mesmo modo até que tenha sido tomada toda a dose. Por exemplo, se a dose for de 15 ml, necessita de um aplicador e meio de medicamento.
9. **Retire e lave** o aplicador cuidadosamente com água limpa após o ter utilizado. Deixe-o secar completamente antes de o utilizar novamente.
10. **Feche o frasco firmemente** com a tampa, deixando o adaptador no lugar.

Eliminar qualquer solução oral não utilizada 60 dias após a primeira abertura do frasco.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Informe o seu médico se notar algo de invulgar na sua saúde ou na saúde do seu filho.

Efeitos secundários graves – peça ajuda médica imediatamente

Reações alérgicas ou na pele graves

Algumas pessoas a tomar CELSENTRI desenvolveram reações alérgicas e na pele graves e potencialmente fatais. Estas são raras e podem afetar até 1 em 1.000 pessoas a tomar CELSENTRI. Se tiver qualquer um dos seguintes sintomas enquanto estiver a tomar CELSENTRI:

- inchaço da face, lábios ou língua
- dificuldades em respirar
- erupção na pele generalizada
- febre (temperatura elevada)
- bolhas e descamação da pele, especialmente ao redor da boca, nariz, olhos e genitais.

→ **Peça ajuda médica imediatamente se tiver estes sintomas. Pare de tomar CELSENTRI.**

Problemas de fígado

Estes são raros e podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas a tomar CELSENTRI. Os sinais incluem:

- perda de apetite
- náuseas ou vômitos
- amarelecimento da pele ou dos olhos
- erupção na pele ou comichão
- sensação de muito cansaço
- dor ou hipersensibilidade dolorosa no estômago
- urina escura
- sonolência e confusão
- febre (temperatura elevada).

→ **Contacte um médico imediatamente se tiver estes sintomas. Pare de tomar CELSENTRI.**

Outros efeitos secundários

Efeitos secundários frequentes

Podem afetar **1 a 10 em 100** pessoas:

- diarreia, mal-estar, dor de estômago, gases (*flatulência*),
- perda de apetite
- dor de cabeça, alterações do sono, depressão
- erupção na pele (*ver também 'Reações alérgicas ou na pele graves' mais acima na secção 4*)
- sensação de fraqueza ou falta de energia, anemia (observada nos resultados das análises ao sangue)
- aumento das enzimas hepáticas (observado nos resultados das análises ao sangue), que pode ser um sinal de problemas de fígado (*ver também 'Problemas de fígado' mais acima na secção 4*).

Efeitos secundários pouco frequentes

Podem afetar **até 1 em 100** pessoas:

- infeção nos pulmões
- infeção fúngica do esófago
- convulsões (*ataques*)
- sentir-se tonto, a desmaiar ou atordoado quando se levanta
- falência renal, proteínas na urina
- um aumento numa substância conhecida como CPK (observado nos resultados das análises ao sangue), que é um sinal que os músculos se encontram inflamados ou danificados.

Efeitos secundários raros

Podem afetar **até 1 em 1.000** pessoas:

- dor no peito (causada pela diminuição do fluxo sanguíneo para o coração)
- diminuição do tamanho do músculo
- alguns tipos de cancro como do esófago e dos ductos biliares

- diminuição no número de células do sangue (observado nos resultados das análise ao sangue)

Outros efeitos secundários possíveis da terapêutica combinada para o VIH

Pessoas a tomar terapêutica combinada para o VIH podem ter outros efeitos secundários.

Sintomas de infeção e inflamação

Pessoas com infeção pelo VIH avançada (SIDA) têm sistemas imunitários fracos e têm mais probabilidades de desenvolver infeções graves (*infeções oportunistas*). Quando iniciam o tratamento, o sistema imunitário torna-se mais forte, para que o organismo comece a combater infeções.

Podem desenvolver-se **sintomas de infeção e inflamação**, causados por:

- infeções mascaradas, antigas podem agravar-se novamente à medida que o organismo as combate
- o sistema imunitário atacar os tecidos saudáveis do organismo (*doenças autoimunes*).

Os sintomas de doenças autoimunes podem desenvolver-se vários meses após começar a tomar o medicamento para tratar a sua infeção pelo VIH. Os sintomas podem incluir:

- fraqueza muscular
- fraqueza que começa nas mãos e nos pés e que avança para o tronco
- palpitações ou tremor
- hiperatividade (irrequietude e movimentos excessivos)

Se tiver quaisquer sintomas de infeção ou se verificar qualquer um dos sintomas acima:

➔ **Informe o seu médico imediatamente.** Não tome outros medicamentos para a infeção sem o conselho do seu médico.

Dor nas articulações, rigidez e problemas nos ossos

Algumas pessoas a fazer terapêutica combinada para o VIH desenvolvem uma doença denominada *osteonecrose*. Com esta doença, partes do tecido ósseo morrem, devido à diminuição do fornecimento de sangue ao osso.

Não se conhece a frequência com que esta doença ocorre. Terá maior probabilidade de a desenvolver:

- se estiver a tomar terapêutica combinada há muito tempo
- se estiver também a tomar medicamentos anti-inflamatórios chamados corticosteroides
- se consumir álcool
- se tiver um sistema imunitário muito debilitado
- se tiver excesso de peso.

Os sinais a que deve estar atento incluem:

- rigidez nas articulações
- moinhas e dores (especialmente na anca, joelho e ombro)
- dificuldade em movimentar-se.

Se notar algum destes sintomas:

➔ Informe o seu médico.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V*. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar CELSENTRI

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize CELSENTRI após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a solução oral a temperatura inferior a 30°C.

Eliminar 60 dias após a primeira abertura. Escreva a data em que a solução oral deve ser eliminada na embalagem exterior no espaço disponibilizado. A data deve ser escrita assim que o frasco for aberto para a primeira utilização.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de CELSENTRI

- A substância ativa é 20 mg de maraviroc em cada ml de solução.
- Os outros componentes são: ácido cítrico (anidro), citrato de sódio (dihidratado), sucralose, benzoato de sódio(E211) , aroma de morango (501440T), água purificada.

Qual o aspeto de CELSENTRI e conteúdo da embalagem

CELSENTRI solução oral é fornecido numa embalagem de cartão contendo um frasco de polietileno de alta densidade, com uma tampa resistente à abertura por crianças. A solução é incolor com aroma de morango. O frasco contém 230 ml de solução de maraviroc (20 mg/ml). A embalagem contém um aplicador oral e um adaptador para o frasco, que deve ser encaixado no frasco antes da utilização.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Holanda.

Fabricante

Pfizer Service Company, Hoge Wei 10, B 1930 Zaventem, Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika
GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland
ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiiv.med.info@viiivhealthcare.com

Eesti
GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España
Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: +34 900 923 501
es-ci@viiivhealthcare.com

France
ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viiivhealthcare.com

Hrvatska
GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Ireland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος
GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Magyarország
GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta
GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland
ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska
GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal
ViiVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

România
GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija
GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com**United Kingdom**

ViiV Healthcare UK Ltd

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.